

Aus der Medizinischen Klinik m. S. Hämatologie und Onkologie und
Tumorimmunologie

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

***Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem
Pankreaskarzinom – wer profitiert?
Einflüsse und Prognosefaktoren***

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johanna Louise Dälken

aus Berlin

Datum der Promotion: 05.06.2016

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AZ	Allgemeinzustand
BMI	Body Mass Index
CA 19-9	Cancer Associated Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CONKO	Charité Onkologie
CR	Complete Remission
DM	Diabetes Mellitus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
ESPAC	European Study Group for Pancreatic Cancer
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FDA	Food and Drug Administration
FF	5-Fluorouracil/Folinsäure
FOLFIRINOX	Kombinationschemotherapie aus Folinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan, Oxaliplatin
G	Grading
GEMOX	Kombinationschemotherapie aus Gemcitabin und Oxaliplatin
Hb	Hämoglobin
IPMN	Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
KI	Karnofsky-Index
KM	Kontrastmittel
LDH	Lactat-Dehydrogenase

MPACT	Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Clinical Trial
OFF	Kombinationschemotherapie aus Oxaliplatin, 5-Fluorouracil/Folinsäure
OP	Operation
OS	Overall Survival
PanIN	Pankreatische intraepitheliale Neoplasie
PD	Progressive Disease
PR	Partielle Remission
R	Resektionsstatus
RKI	Robert Koch-Institut
SD	Stable Disease
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organisation
γ GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
5-FU	5-Fluorouracil

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung
Abstract
1 Einleitung.....	1
1.1 DAS PANKREASKARZINOM.....	1
1.2 EPIDEMIOLOGIE.....	1
1.3 ÄTIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN.....	2
1.4 TUMORCHARAKTERISTIKA.....	4
1.4.1 Histologie, Lokalisation und Grading	4
1.4.2 Pathophysiologie.....	4
1.4.3 Metastasierung.....	5
1.4.4 Klassifikation und Stadieneinteilung	5
1.5 KLINIK	7
1.6 DIAGNOSTIK.....	7
1.6.1 Klinische Untersuchung und Laborparameter.....	7
1.6.2 Bildgebung	9
1.6.3 Kurativ intendierter Therapieansatz.....	10
1.6.4 Palliativer Therapieansatz	11
2 Fragestellung	14
3 Material und Methoden	15
3.1 DATENERHEBUNG	15
3.2 PATIENTENKOLLEKTIV – EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	17
3.3 DEFINITIONEN	18

3.4	STATISTIK	22
3.4.1	Berechnungsgrundlagen	22
3.4.2	Statistische Tests	23
4	Ergebnisse	25
4.1	ALLGEMEINE CHARAKTERISTIKA	25
4.2	SECOND-LINE VERSUS FIRST-LINE PATIENTEN	26
4.2.1	Risikofaktoren	26
4.2.3	Klinische Maßnahmen und Diagnostik	32
4.2.4	Behandlungscharakteristika	39
4.3	ÜBERLEBENS DATEN	42
4.3.1	Allgemeine Daten.....	42
4.4	POTENTIELLE EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE ÜBERLEBENSZEITEN DER „SECOND L“-PATIENTEN	45
4.4.1	Risikofaktoren	46
4.4.2	Tumorcharakteristika.....	48
4.4.3	Klinische Maßnahmen und Diagnostik	53
4.4.4	Behandlungscharakteristika	63
4.4.5	Multivariate Analyse	69
5	Diskussion	71
6	Literaturverzeichnis	88
7	Eidesstattliche Versicherung	99
8	Publikationsliste	101
9	Curriculum Vitae	102
10	Danksagung	103

Zusammenfassung

Bis zum heutigen Tage ist das Wissen um Zweitlinientherapien bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom begrenzt und es fehlt an Behandlungsstandards. Zwar profitieren laut Studien bis zu 50% aller Patienten von einer weiterführenden Therapie, detaillierte Informationen welche Patienten besonders aus einer solchen einen Vorteil ziehen, fehlen jedoch. In der vorliegenden Arbeit wird eben dieser Frage nachgegangen, mit dem Ziel die Entscheidungen im klinischen Alltag durch detaillierte Patienteninformationen zu erleichtern und zu standardisieren.

In einer monozentrischen, retrospektiven Studie wurden die Daten von 521 Patienten mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas, die zwischen 1997 und 2012 mindestens eine palliative Therapie erhielten, untersucht. Je nach Anzahl erhaltener Therapien wurden sie den Gruppen „FirstL“ oder „SecondL“ zugeteilt und vergleichend nach Merkmalen gesucht, welche charakteristisch für Second-line Patienten sind. In sowohl univariaten als auch multivariaten Analysen interessierten anschließend Faktoren, die das Überleben der Second-line Patienten beeinflussen.

Gezeigt hat sich, dass 280 der 521 Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung mindestens eine Second-line Therapie erhielten. Charakterisiert wurden Mehrfachtherapierte durch eine positive Familienanamnese ($p=0,048$), eine vorangehenden chronische Pankreatitis ($p=0,027$), eine Operation in der Krankengeschichte ($p=0,046$), einen guten bis sehr guten Allgemeinzustand sowohl bei Diagnosestellung als auch vor Beginn der First-line Therapie ($p=0,005$ bzw. $p<0,001$), sowie eine lange First-line Therapiedauer ($p<0,001$). In der univariaten Analyse kristallisierten sich 9 Faktoren mit einem signifikanten Einfluss auf das Überleben der Second-line Patienten heraus, von welchen drei, so der CA 19-9 Wert bei Erstdiagnose, der Karnofsky-Index vor Beginn der Second-line Therapie und die First-line Therapiedauer als unabhängige Einflussfaktoren in der multivariaten Analyse bestätigt werden konnten.

Zusammenfassend profitieren von einer Second-line Therapie, den Ergebnissen dieser Arbeit zufolge, besonders Patienten in gutem AZ, die bei ED niedrige CA 19-9 Werte zeigen, sowie Erkrankte, welche eine lange First-line Therapiedauer aufweisen. In einer weiterführenden Veröffentlichung wurde anhand dieser Ergebnisse ein Prognosemodell erstellt, welches die Therapieentscheidung im klinischen Alltag in Zukunft erleichtern soll.

Abstract

Up until today our knowledge about second-line treatments concerning advanced pancreatic cancer is still very limited. Certainly a lack of standards of care in this field exists. Studies show that up to 50% of all patients benefit from further treatment, but detailed information about who specifically might have an advantage of a second-line therapy, are to be missed. This work addresses exactly this issue to help making better and more validated decisions within a clinical setting by characterizing benefitting groups of patients and eventually defining standards of treatment.

Data of 521 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma, who received at least once palliative treatment between 1997 and 2012, have been evaluated in a single center retrospective analysis. Divided into two groups, "FirstL" and "SecondL", by their received lines of therapy, it was searched for defining characteristics of patients who benefit from second-line therapy. Subsequently, univariable and multivariable analyses were performed and factors, which influence the survival of second-line patients, were considered.

It was shown that 280 of 521 patients received at least one type of second-line therapy in the course of their disease. Patients that received multiple therapies are characterized by a positive family history ($p=0,048$), a previous chronic pancreatitis ($p=0,048$), a performed surgery in patient's medical history ($p=0,046$), a good or very good general health status at time of diagnosis or before receiving first-line therapy ($p=0,005$ and $p<0,001$), and a long duration of first-line therapy itself ($p<0,001$).

9 specific factors, having significant influence on the survival of second-line patients, were characterized. Out of these 10 factors, 3 were found to be significant and independent influential factors, confirmed by multivariable analysis: CA 19-9 value at first diagnosis, Karnofsky Performance State before starting second-line therapy and the duration of first-line therapy in general.

To sum up, patients having the highest benefit of a second-line therapy are the ones in good general condition, with a low CA 19-9 value at first diagnosis, that do not terminate their first-line therapy early. To facilitate decision making concerning the right therapy line in a clinical setting, a forecast model has been compiled in a soon to be published paper using most of this works data.

1 Einleitung

1.1 Das Pankreaskarzinom

Pankreaskarzinome gehören zu den aggressivsten Tumoren weltweit. Trotz zunehmender therapeutischer Fortschritte ist die Prognose meist infaust und den Betroffenen bleiben in vielen Fällen nur wenige Monate nach Diagnosestellung. Einzig eine frühzeitige Operation kann die Erkrankten retten (1,2). Ist diese jedoch nicht mehr durchführbar, muss mit anderen Mitteln versucht werden das Überleben der Patienten zu verlängern bzw. deren Lebensqualität zu verbessern. Meist ist die Lösung eine Chemotherapie, welche zwar ausschließlich palliativen Zwecken dient, jedoch eindeutige Vorteile bringen kann (3). Im Jahr 2013 wurde die neue deutsche S3-Leitlinie „*Exokrines Pankreaskarzinom*“ herausgegeben, welche, dank der Berücksichtigung neuer Chemotherapie-Kombinationen, die optimierten Behandlungsstandards zusammenfasst (4). Durch den anhaltenden Fortschritt entstehen jedoch neue Situationen, die weitere Fragen und Probleme aufwerfen. So werden neuere Medikamente zum Teil deutlich besser vertragen und viele Patienten befinden sich bei erneuter Progredienz der Erkrankung in einem guten Allgemeinzustand, was den Wunsch nach einer weiterführenden Therapie, einer sogenannten „Zweitlinien-“ oder „Second-line Therapie“ auslöst. Hier zeigt sich jedoch das Dilemma, da nur wenige Studien und somit auch keine internationalen Behandlungsstandards zu Second-line Therapien vorliegen (4–8). Diese Arbeit legt den Fokus auf die beschriebenen Second-line Therapien, in der Hoffnung, das Verständnis und Wissen zu verbessern und die klinische Anwendung in Zukunft zu erleichtern.

1.2 Epidemiologie

In Deutschland ermittelte das Robert Koch Institut in einer gemeinsamen Arbeit mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V. (GEKID) für das Jahr 2008 eine Zahl von 14.960 Neuerkrankungen. Verglichen mit den insgesamt 469.800 Krebsneuerkrankungen insgesamt, stand das Pankreaskarzinom im Jahr 2008 in Deutschland somit an 7. Stelle (3,4%) aller Tumorneuerkrankungen bei den Frauen, bzw. an 9. Stelle (3,0%) bei den Männern.

Gleichzeitig ist die Prognose dieser Erkrankung extrem ungünstig. Mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 7% für Frauen bzw. 8% für Männer weist sie die niedrigste Überlebensrate aller Krebserkrankungen auf. 2008 starben in Deutschland durch den malignen Tumor 14.835 Erkrankte, davon 7.508 Frauen und 7.327 Männer. 7,5% aller tumorbedingten Sterbefälle bei den Frauen, bzw. 6,3% bei den Männern, wurden somit auf das Pankreaskarzinom zurückgeführt.

Das Lebenszeitrisko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken betrug im selben Jahr für beide Geschlechter 1,5%, Männer waren mit einem mittleren Erkrankungsalter von 70 Jahren etwas früher betroffen als Frauen, bei denen der Tumor im Mittel mit 76 Jahren auftrat (2,9).

Im Vergleich hierzu traten im Jahr 2008 weltweit ca. 277.000 Neuerkrankungen auf, was lediglich 2,5% aller Tumorneuerkrankungen entsprach. Bei den tumorbedingten Sterbefällen erreichte das Pankreaskarzinom allerdings, je nach Geschlecht, den 8. bzw. 9. Platz, in hochentwickelte Länder wie den USA oder den Staaten Europas sogar den 4. bzw. 5. Platz, nur überboten von den Tumoren der Lunge, des Intestinums, der Prostata bzw. der Mamma (10).

1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Die genaue Ursache des Auftretens eines Pankreaskarzinoms konnte bis dato noch nicht abschließend geklärt werden. Sicher ist, dass viele Faktoren bei der Tumorentstehung eine Rolle spielen. Dabei werden besonders einige Lebensgewohnheiten, wie Nikotinkonsum und spezifische Erkrankungen, wie Diabetes mellitus und eine chronische Pankreatitis, aber auch hereditäre Prädisposition wiederholend beschrieben (11,12). Bezüglich des Einflusses hochkalorischer oder fettreicher bzw. fettarmer Ernährungsgewohnheiten und des Einflusses des Alkoholkonsums wird noch kontrovers diskutiert. Aktuelle Studien zeigen jedoch besonders für den Risikofaktor „Übergewicht“ einen eindeutigen Zusammenhang, eventuell erklärbar durch eine mit dem Übergewicht assoziierte chronischen Inflammation (10,11,13,14).

Der am weitreichendste untersuchte Risikofaktor ist der Nikotinkonsum. Schon vor Jahren wurde in Studien ein positiver Zusammenhang zwischen Rauchen und der Entstehung eines Pankreaskarzinoms dargelegt (15,16). Dies wird auch in aktuellen Studien immer wieder gezeigt. Der genaue Mechanismus, der zu der

Karzinomentstehung führt, ist jedoch unbekannt. Aktuelle Studien sehen die im Tabakrauch enthaltenen Kanzerogene und hier besonders die tabakspezifischen N-Nitrosamine als Teil der Ursache für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms. Sie gelangen über den Blutweg zum Pankreas, werden dort in zum Teil noch schädlichere Metabolite umgewandelt (17) und führen über inflammatorische und proliferative Reize und durch die Verstärkung der Fibrosierung zur Entartung der Pankreaszellen (12,18,19). Mit Beendigung des Nikotinkonsums sinkt auch das Risiko zu erkranken und erreicht nach 5-10 Jahren, je nach Studie, das Niveau eines Nichtraucherers (12,20).

Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko kann ebenfalls bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2 festgestellt werden (11,21). Umgekehrt wird jedoch auch die Hypothese diskutiert, ob ein frühzeitiger Diabetes mellitus ein Frühsymptom eines Pankreaskarzinoms ist und somit eine umgekehrte Kausalität besteht (12,21).

Des Weiteren stellt auch die chronische Pankreatitis, unabhängig von ihrer Ätiologie, einen gesicherten Risikofaktor dar. Ein besonders erhöhtes Risiko besteht jedoch bei der hereditären Form, welche häufig bereits in der späten Kindheit auftritt. Die Betroffenen haben ein bis zu 70-fach erhöhtes Risiko im Laufe ihres Lebens an einem Pankreaskarzinom zu erkranken (10).

Neben der hereditären Pankreatitis spielen auch weitere genetische Dispositionen in der Pankreaskarzinomgenese eine wichtige Rolle. Etwa 5% aller Pankreaskarzinome können auf eine hereditäre Ursache zurückgeführt werden, wobei das Erkrankungsrisiko mit der Anzahl an betroffenen Verwandten 1. Grades steigt. Ist ein Familienmitglied erkrankt, ist das Risiko je nach Studie um das 2- bis 5,3-fache erhöht. Bei drei betroffenen Verwandten steigt es um das 32- bis 57-fache (10–12).

Weitere genetisch bedingte Erkrankungen sind mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert. Dazu zählen das Familial Atypical Multiple Mole-Melanoma-Syndrom (FAMMM-Syndrom) (10,22,23), das Peutz-Jeghers-Syndrom, das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom und das hereditäre non-polypöse kolorektale Karzinom (HNPCC) (10,23). Auch das Li-Fraumeni-Syndrom (23,24) und die Familiäre Adenomatosis Poliposis (FAP) scheinen das Erkrankungsrisiko zu erhöhen.

Neben diesen hereditären Syndromen stellt ebenfalls die Zystische Fibrose, eine der häufigsten autosomal-rezessiven Erkrankungen, eine bekannte Prädisposition dar (25).

1.4 Tumorcharakteristika

1.4.1 Histologie, Lokalisation und Grading

Das Pankreas vereinigt in sich eine endokrine und exokrine Drüse, wobei der exokrine Anteil die Hauptmasse des Organs ausmacht.

Es gibt drei Arten von Epithelzellen im Pankreas: die Azinusepithelien, welche den größten Anteil ausmachen und die Gangepithelien, beide zum exokrinen Anteil gehörig; außerdem die zum endokrinen Teil zählenden Inselzellen (26).

Von den Gangepithelien gehen die duktaalen Adenokarzinome bzw. dessen histologische Unterformen (**Tabelle 1**) aus, welche über 90% der malignen Pankreastumore ausmachen. Sie treten dreimal häufiger im Kopf als im Korpus- oder Schwanzbereich auf. Weitaus seltener sind Zystadenokarzinome, Azinuszellkarzinome oder Neuroendokrine Tumore des Pankreas (27,28). Die beiden Letzteren werden in dieser Arbeit nicht behandelt.

Tabelle 1: Histologische Sonderformen des duktaalen Adenokarzinoms (27)

Muzinöses nichtzystisches Adenokarzinom (Gallertkarzinom)
Siegelringkarzinom
Adenosquamöses Karzinom
Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom
Pleomorph-riesenzelliges Karzinom
Gemischt duktaal-endokrines Karzinom

Histologisch weisen Pankreaskarzinome mehrere Grade der Gewebeausreifung, von gut bis schlecht differenziert, auf. Diese werden nach den Graden G1-G3 unterschieden. Bestehen verschiedene Differenzierungsgrade nebeneinander, so ist der schlechteste bezeichnend (29).

1.4.2 Pathophysiologie

Die Entstehung des duktaalen Adenokarzinoms geht von Vorläuferläsionen des Gangepithels aus. Neben der pankreatischen intraepithelialen Neoplasie (PanIN), zählt weiterhin die intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN) als wichtigste Vorläuferläsion (30). Die PanIN werden, je nach Grad der Dysplasie, in drei Gruppen unterteilt (PanIN 1-3). Kleine, zur PanIN 1 Gruppe zählende Läsionen, können auch im

gesunden Pankreas vorkommen, Läsionen und Veränderungen der Kategorie PanIN 3 werden hingegen als Hoch-Risiko-Faktor eingestuft. PanIN 2 stellt eine Zwischenstufe dar (12). Auf molekularer Ebene tragen verschiedene Mutationen zur Entstehung und Progression eines duktales Pankreaskarzinoms bei. Bei 80- 90% der Tumore ist das Protoonkogen K-ras durch eine Mutation aktiviert (31). Des Weiteren kommt es zur Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen, wie beispielsweise dem p16 (in über 95%), p53 (50-75%) oder DPC4 (55%). Diese Mutationen werden zum Teil schon in Vorläuferstadien (PanIN 1-3) gefunden und führen zu deren akzelerierten Progression (27,32).

1.4.3 Metastasierung

Da Pankreaskarzinome aufgrund fehlender Frühsymptome meist erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden, haben sie zu diesem Zeitpunkt häufig bereits die Organgrenze überschritten und infiltrieren das peripankreatische Fettgewebe bzw. die angrenzenden Gefäße und im Weiteren die umliegenden Nachbarorgane, wie Duodenum, Kolon oder Magen und in fortgeschrittenen Fällen auch das Peritoneum (27,28,33). Circa 60% der Tumore sind bei Diagnosestellung bereits metastasiert (34). Über die Lymphbahnen gelangen Tumorzellen hauptsächlich zu den paraduodenalen und suprapankreatischen Lymphknoten. Es können jedoch auch distaler gelegene Lymphknoten im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale, des Truncus coeliacus, der Arteria mesenterica superior oder längs der Aorta abdominalis betroffen sein (33). Die hämatogene Metastasierung betrifft größtenteils die Leber (65%), gefolgt von Lunge und Pleura (25%), Nebennieren, Nieren und dem Skelettsystem (10%) (27,33).

1.4.4 Klassifikation und Stadieneinteilung

Pankreaskarzinome werden ausgehend von ihrer Ausdehnung (T), ihrer lymphogenen Metastasierung (N) und der Fernmetastasen (M) durch das TNM-System klassifiziert. Dieses wurde in den Jahren 1943-1952 von dem Franzosen Pierre Denoix entwickelt. Seit 1950 wird es durch die UICC (*Union internationale contre le cancer*) weitergeführt und hat sich heute in einer Vielzahl an Ländern durchgesetzt. Anhand der TNM-Klassifikation entwickelte das American Joint Committee on Cancer (AJCC) die Einteilung des Pankreaskarzinoms in vier Stadien, welche von großer Bedeutung für die

Operabilität und somit für den Verlauf der Therapie ist. Die Klassifikation und Stadieneinteilung sind in **Tabelle 2** und **Tabelle 3** zusammengefasst. Die TNM-Klassifizierung und Stadieneinteilung sollte anhand der standardisierten, histologischen Aufarbeitung von Biopsie und Operationspräparaten geschehen, um den Patienten die bestmögliche individuelle Therapie zu ermöglichen (35).

Tabelle 2: TMN-Klassifikation nach UICC, 2002 (12)

T- Tumor Klassifikation		N- Regionale Lymphknoten		M- Fernmetastasen	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar	NX	regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar	MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen	M0	keine Fernmetastasen
Tis	Carcinoma in situ				
T1	Tumor auf Pankreas begrenzt, jedoch ≤ 2 cm	N1	regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden	M1	Fernmetastasen vorhanden
T2	Tumor auf Pankreas begrenzt, jedoch > 2 cm				
T3	Tumorausbreitung jenseits des Pankreas, jedoch ohne Infiltration der A. mesenterica sup. oder des Truncus coeliacus				
T4	Tumor infiltriert die A. mesenterica sup. oder den Truncus coeliacus				

Tabelle 3: Stadieneinteilung der Pankreaskarzinome nach AJCC/ UICC, 2002 (36)

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1-3	N1	M0
Stadium III	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

1.5 Klinik

Symptome treten beim Pankreaskarzinom häufig schleichend auf, weshalb sie von den Patienten in vielen Fällen erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung wahrgenommen, bzw. von den Ärzten erst in diesen richtig zugeordnet werden können (37). Initial klagen die meisten Patienten über Gewichtsverlust (32%) und Appetitlosigkeit (45%), abdominelle Schmerzen (33%) und Ikterus (41%) (37). Zum Zeitpunkt der Diagnose sind über 80% von Gewichtsverlust und Schmerzen betroffen (28,38,39). Die Symptome sind zum Teil abhängig von der Lokalisation der Erkrankung. Karzinome im Pankreaskopf führen aufgrund der anatomischen Lage frühzeitig zur Obstruktion des Ductus choledochus und somit zu einem schmerzlosen Verschlussikterus, weshalb in diesen Fällen die Diagnosestellung in weniger fortgeschrittenen Stadien häufiger ist (28,36). Bei Tumoren im Korpus- und Schwanzbereich ist das Auftreten eines Verschlussikterus weitaus seltener, bzw. tritt erst in sehr fortgeschrittenen Stadien auf. Die Symptome sind bei diesen Lokalisationen sehr unspezifisch und schleichend, was die Diagnosestellung häufig verzögert. Die Patienten klagen nicht selten über unspezifische Schmerzen im Epigastrium, die in den Rücken ausstrahlen, durch Essen oder Liegen verschlimmert werden können und typischerweise durch Vorbeugen des Oberkörpers abnehmen (28,36). Ein Gewichtsverlust kommt bei Tumoren im Korpus- bzw. Schwanzbereich in jeweils knapp 95% bzw. 100% der Fälle vor (39). Bei Auftreten dieser Symptome kann der Primärtumor jedoch schon eine beträchtliche Größe erreicht haben und nicht selten sind umliegende Gewebe und Organe bereits infiltriert, was zur Inoperabilität des Tumors führt (28).

Weitere Symptome sind ein Diabetes mellitus, besonders wenn dieser neu in den letzten zwei Jahren aufgetreten ist, eine akute oder chronische Pankreatitis und eine Thrombophlebitis migrans (28,33).

1.6 Diagnostik

1.6.1 Klinische Untersuchung und Laborparameter

Am Anfang der Diagnostik steht eine ausführliche Anamnese, bei der speziell auf die oben genannten Symptome eingegangen wird. Anschließend folgt eine körperliche Untersuchung. In frühen Stadien kann diese unauffällig sein, es können sich jedoch

auch Primärsymptome, wie ein Ikterus oder eine schmerzlose, prall-elastisch palpable Gallenblase (Courvoisier-Zeichen) bemerkbar machen. In späteren Stadien können eine ausgeprägte Kachexie und eine Hepato- und/oder Splenomegalie in Erscheinung treten. Je nach Konstitution des Patienten und Größe des Tumors besteht außerdem die Möglichkeit die Tumormasse oder Aszites zu palpieren (28,36).

Die Beschwerden und Symptome werden mit Hilfe des Karnofsky-Indexes oder des ECOG-Leistungsstatus kategorisiert und festgehalten. Diese spielen im Krankheitsverlauf bei der situationsadaptierten Therapieentscheidung eine Rolle und werden aus diesem Grund regelmäßig dem Zustand des Erkrankten angepasst (4).

Bei Verdacht auf ein malignes Geschehen im Pankreas werden eine Vielzahl von Laborparametern erhoben. Hierzu zählen neben der Amylase und Lipase als Parameter für die Pankreasfunktion, die Cholestaseparameter Bilirubin, γ GT (Gamma-Glutamyl-Transferase) und die Alkalische Phosphatase. Ebenfalls untersucht werden die Transaminasen AST (Aspartat-Aminotransferase) und ALT (Alanin-Aminotransferase), als Hinweis auf eine hepatische Metastasierung, und Hämoglobin zur Beurteilung einer Tumoranämie. Abweichungen von den Normwerten können für ein malignes Geschehen sprechen, jedoch sind auch Nebendiagnosen als mögliche Ursache der Veränderungen denkbar, weshalb die Labordiagnostik zur Diagnosestellung allein nie ausreichend ist (2). Als unspezifischer Marker pathologischer Vorgänge kann das zytoplasmatische Enzym Lactat- Dehydrogenase (LDH) bestimmt werden. Bereits bei geringen Organschäden tritt es vermehrt ins Plasma über. Patienten mit malignem Tumor weisen jedoch nur in etwa 30% eine LDH- Erhöhung auf. Somit eignet sich die Quantifizierung der LDH besonders zur Verlaufsbeurteilung und Therapiekontrolle (40). Zusätzlich werden die Tumormarker CA 19-9 (Cancer Associated Antigen 19-9) und CEA (Carcinoembryonales Antigen) bestimmt (1,40). Die Messung des CA 19-9 Wertes ist hierbei, dank einer Sensitivität von circa 60%- 95% (je nach Studie) und einer Spezifität von gut 80%, von größter Bedeutung, jedoch ist auch durch diese keine eindeutige Diagnosestellung möglich (36,40,41). Vielmehr kann das CA 19-9 ebenfalls als Verlaufsparemeter Anhalt für das Therapieansprechen bzw. ein eventuelles Rezidiv geben (28). Durch Kombination mehrerer Tumormarker werden die Sensitivität sowie die Spezifität und somit die Bedeutung für die Diagnosestellung erhöht (42). Der prätherapeutischen Konzentration des Tumormarkers CA 19-9 wird darüber hinaus in neueren Studien ein prognostischer Wert zugesprochen (43,44).

1.6.2 Bildgebung

Für die endgültige Diagnosestellung und -sicherung stehen neben der nicht apparativen Diagnostik heutzutage eine Vielzahl bildgebender Verfahren zur Verfügung.

Initial wird häufig die nicht-invasive abdominelle Sonographie eingesetzt, da sie weitverbreitet, relativ kostengünstig und schnell durchführbar ist. Bei bestehendem Ikterus oder Oberbauchbeschwerden kann sie schnell Differenzialdiagnosen, wie beispielsweise eine Cholelithiasis, ausschließen. Die Ergebnisse sind jedoch stark untersucher- und patientenabhängig (28,45).

Als weitere Verfahren werden die naive Computertomographie (CT), eine Mehrschicht-CT, häufig kombiniert mit intravenöser Kontrastmittel (KM)- Gabe oder eine MRT-Untersuchung durchgeführt. Bei der mehrschichtigen, KM gestützten CT-Untersuchung sind die Sensitivität und besonders die Spezifität, welche hierbei bei knapp 100% liegt, am höchsten (36,45). Neben lokalen Raumforderungen können mit Hilfe der Untersuchungen auch die peripankreatischen Strukturen dargestellt, sowie nach Metastasen gesucht werden (46).

Für die genaue Darstellung des Gallen- und Pankreasgangsystems eignen sich außerdem die nicht invasive MRCP (Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie) und die ERCP (Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie) (2,28), wobei Letztere den Vorteil hat, dass während der Untersuchung Pankreassekretproben, kleine Biopsien und Bürstenabstriche für die Zytologie gewonnen werden können. Des Weiteren ist es möglich zeitgleich palliative Eingriffe, wie zum Beispiel das Einbringen von Gallengangstents im Falle einer Cholestase, durchzuführen. Aus diesem Grund wird die ERCP häufig angewandt, wenn CT oder Sonographie Stenosen oder Obstruktionen der Gangsysteme vermuten lassen (28,33,45). Weitere diagnostische Verfahren stellen die Positronen-Emissionstomographie mit 18- Fluorodeoxyglucose (FDG-PET) und die Endosonographie (ES) dar. Letztere ist besonders geeignet für die Bestimmung der exakten Tumorgröße und für den Ausschluss von Lymphknoten- und Gefäßinvasionen, (47) da auch kleinste Läsionen von 2-3mm beurteilt werden können. Während der ES können Gewebeproben mittels Feinnadelpunktion gewonnen werden, welche mit einer sehr hohen Sensitivität (84%) und Spezifität (97%) einhergeht. Bei negativem Punktionsergebnis kann ein Karzinom jedoch nicht ausgeschlossen werden, vielmehr sollte trotz allem weitere Diagnostik durchgeführt werden (28,47).

Bei sicherem Nachweis eines inkurablen Stadiums, wird zur Diagnosesicherung in der Klinik häufig eine CT-gestützte perkutane Punktion mit Biopsieentnahme eingesetzt (48). Besonders bei einer Tumurlage im Pankreaskorpus oder der -kauda empfiehlt sich diese Maßnahme, da auf Grund anatomischer Begebenheiten ein Großteil der oben genannten Untersuchungstechniken nur begrenzt anwendbar ist. Wegen einer möglichen Verschleppung maligner Zellen, ist die Untersuchung bei einem als resezierbar eingeschätzten Tumor jedoch kontraindiziert.

Bei diagnostischer Unklarheit steht zuletzt die explorative Laparoskopie zur Verfügung. Diese wird bei Verdacht auf Metastasierung durchgeführt, um eine unnötige Pankreasresektion zu vermeiden (46).

1.6.3 Kurativ intendierter Therapieansatz

Bei der Therapie des Pankreaskarzinoms wird in erster Linie zwischen einem kurativ und einem palliativ intendierten Behandlungsansatz unterschieden. Die einzige kurative Therapie besteht in der radikalen Resektion des Tumors, wobei dies nur in wenigen Fällen möglich ist (2,49). Je nach Lage und Größe des Tumors kommen unterschiedliche Operationstechniken zur Anwendung. Hierbei wird versucht den Tumor möglichst komplett zu entfernen, da ein tumorfreier Resektionsrand einen der wichtigsten prognostischen Faktoren bezüglich des Überlebens der Erkrankten darstellt. Schon bei mikroskopisch nachweisbaren Tumorresten im Schnitttrand (R1-Resektion) ist die Kurationswahrscheinlichkeit deutlich herabgesetzt (50,51).

Wurde operativ eine R0- oder R1- Resektion erreicht, wird eine adjuvante Therapie empfohlen. Die Therapie sollte innerhalb von 6 Wochen postoperativ eingeleitet und über 6 Monate durchgeführt werden (52). Die deutsche Leitlinie empfiehlt, basierend auf den Resultaten der CONKO-001 Studie, Gemcitabin als Monotherapie. 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure kann ebenfalls eingesetzt werden, jedoch wurde in der ESPAC-3 Studie von 2009 eine höhere Toxizität bei identischer Effektivität beobachtet (52–54).

Bei einem lokalen, jedoch primär nicht resektablen Tumor, ergibt sich die Möglichkeit in Hinsicht auf eine R0-Resektion einen neoadjuvanten Therapieversuch zu unternehmen. Die Studienlage hierzu ist jedoch noch unübersichtlich, so dass dies keinen Therapiestandard darstellt (55–57).

1.6.4 Palliativer Therapieansatz

Aufgrund der zumeist erst spät auftretenden Symptomatik und des dadurch fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung bei Diagnosestellung, kann nur bei circa 20% eine operative Maßnahme mit kurativem Ansatz ergriffen werden (12,36). Für die große Masse der Betroffenen können lediglich palliative Maßnahmen in Erwägung gezogen werden, welche zwar keine Heilung in Aussicht stellen, jedoch zur Lebensverlängerung und besonders zur Erhöhung des „clinical benefits“, einer Symptomverbesserung hinsichtlich Schmerzen, Gewichtsverlust und Abgeschlagenheit, führen.

1.6.4.1 Erstlinientherapie („First-line Therapie“)

Seit den Studien von Mallinson (58), Palmer (59) und Glimelius (60) ist der Vorteil einer palliativen Chemotherapie gegenüber einer rein supportiven Therapie hinsichtlich des Überlebens und der Lebensqualität bewiesen (4). Bis zum Ende der 1990er Jahre gab es jedoch keine palliative Standardtherapie. Die vielen sehr unterschiedlichen und oftmals ungenau durchgeführten Studien waren allesamt sehr nebenwirkungsreich oder zu ineffektiv (61,62). Erstmals 1997 veröffentlichte Burris im *Journal of clinical oncology* Daten, die dem Nukleosidanalogon Gemcitabin signifikante, positive Auswirkungen auf das 1-Jahres-Überleben und die krankheitsbedingten Symptome bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zusprachen. So lag bei der Behandlung mit Gemcitabin die Einjahresüberlebensrate bei 18%, bei einer Therapie mit dem zu diesem Zeitpunkt häufig angewandten Nukleosidbasenanalogen 5-Fluorouracil (5-FU) hingegen lediglich bei 2% (3).

Trotz anhaltender Forschung, konnte die palliative Therapie lange Zeit nicht überzeugend verbessert werden. Erst seit Erscheinen der neuen deutschen S3-Leitlinien „*Exokrines Pankreaskarzinom*“ im Jahr 2013 gibt es eine neue Empfehlung für eine Chemotherapiekombination für Patienten in gutem Allgemeinzustand: die Kombination von 5-FU/Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin, nach dem sogenannten FOLFIRINOX-Protokoll. Ihr konnte ein besseres Gesamtüberleben bei jedoch erhöhter Toxizität im Vergleich zur Therapie mit Gemcitabin zugestanden werden (63). Für die Subgruppe der Patienten mit bereits metastasiertem Pankreaskarzinom wird außerdem alternativ zur Gemcitabinmonotherapie die Kombination von Gemcitabin und Erlotinib, einem Inhibitor der EGFR-assoziierten Tyrosinkinase, empfohlen, da sich hier ein

signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben im Vergleich zur Monotherapie zeigte. Besonders Patienten, bei denen die Einnahme von Erlotinib zu einer medikamentös induzierten Hautreaktion führt, sprechen gut auf diese Kombinationstherapie an (64).

Ebenfalls im Jahr 2013 wurden die Ergebnisse der MPACT- Studie vorgestellt, in der eine Gemcitabin Monotherapie mit der neuen Kombination Gemcitabin plus nab-Paclitaxel verglichen wurden. Die Kombination zeigte eine deutliche Verlängerung des Überlebens und erhielt im September 2013 eine Zulassung durch die FDA. Seit Januar 2014 kann sie auch in Deutschland verwendet werden und gilt neben der FOLFIRINOX-Therapie nun als zweite Standardtherapie (65).

Generell beziehen sich die empfohlenen Therapien meist nur auf Patienten in gutem bis mittelmäßigem Allgemeinzustand. Ab einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 ist der Nutzen einer solchen Therapie nicht eindeutig nachgewiesen (1,49,64).

1.6.4.2 Zweitlinientherapie („Second-line Therapie“)

Bei Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie stellt sich oftmals die Frage nach weiteren Therapieoptionen. Besonders durch die verbesserte Verträglichkeit der Erstlinienchemotherapeutika und der dadurch steigenden Anzahl an Patienten, die unter Erstlinientherapie eine Progredienz entwickeln, sich gleichzeitig jedoch in gutem bis sehr gutem Allgemeinzustand befinden, gewinnt dieses Thema zunehmend an Bedeutung. Seit den 1990er Jahren wird der Nutzen einer Second-line Therapie in Studien immer wieder untersucht. Lange Zeit wurde die „Best-supportive-care“ als Standardtherapie bei Versagen der Erstlinientherapie angesehen, da zwar einige Phase-II Studien eine antikanzerogene Wirkung der Second-line Therapien zeigten, diese jedoch in anschließenden Phase-III Studien nicht bestätigt werden konnte (66,67). Im Jahr 2011 veröffentlichte die onkologische Studiengruppe der Charité- Campus Virchowklinikum erste Daten der Phase-III Studie *CONKO-003*. Diese verglich die Auswirkungen bestmöglicher supportiver Behandlungsmaßnahmen mit einer Therapie, bestehend aus der Kombination Oxaliplatin, 5-Fluorouracil und Folsäure, bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, bei denen die Erstlinientherapie mit Gemcitabin versagt hatte. Dabei konnte ein eindeutiger Vorteil sowohl bezüglich des medianen Überlebens ab der Zweitlinientherapie, als auch des Gesamtüberlebens bei der Behandlung mit der OFF-Kombination gezeigt und somit der generelle Nutzen einer

Second-line-Therapie bewiesen werden (68). Diese Kombination ist heute die einzig etablierte Therapie und wurde im Jahr 2013 in die deutschen Leitlinien aufgenommen. Im August 2014 wurde sie zudem erstmalig im „*Journal of Clinical Oncology*“ publiziert (69).

Als weitere Therapieoption kann, entsprechend der Arbeit von Conroy et al., nach Versagen der First-line Therapie mit FOLFIRINOX weiterführend die Behandlung mit Gemcitabin versucht werden (63). Auch weitere Studien konnten den Nutzen von Second-line Therapien nachweisen. Unter anderem wurde die Gabe von Gemcitabin plus Capecitabine (5) und die Gabe von Paclitaxel (66) untersucht. Außerdem gibt es Studien zu Gemcitabin plus Oxaliplatin (GEMOX) (6), Irinotecan und Oxaliplatin (8). Hierbei handelt es sich jedoch meist nur um einarmige Phase-II-Studien und es mangelt an weiterführenden Untersuchungen (4).

Neben der unzureichenden Studienlage begrenzt auch die in allen Studien durchgeführte Patientenvorselektion das Anwendungsgebiet der Second-line Therapien. Um in eine Studie aufgenommen zu werden ist meist ein guter bis sehr guter Allgemeinzustand, sowie eine ausreichende Organfunktion vorausgesetzt. Selbst die neuen deutschen S-3 Leitlinien beziehen sich aus diesem Grund ausschließlich auf Patienten mit einem ECOG ≤ 2 (4).

Der Nutzen einer Second-line Therapie ist heute zwar nachgewiesen und bis zu 50% aller Patienten können laut aktueller Studien von einer Zweitlinientherapie profitieren, es mangelt jedoch an Daten und detaillierten Informationen, was die Anwendung erschwert aber viel Spielraum für Forschung auf diesem Gebiet lässt (12,64,70).

2 Fragestellung

Die mangelnde Studienlage und die daraus resultierend fehlenden Behandlungsstandards bezüglich einer Second-line Therapie bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, bilden die Grundproblematik dieser Arbeit. Fortschritte wurden in den letzten Jahren besonders im Bereich der First-line Therapien gemacht (4,63). Kommt es jedoch zum Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie, ist das Wissen begrenzt und es stellt sich oftmals die bis dato unbeantwortete Frage nach der weiteren Vorgehensweise. Die einzige durchgeführte randomisierte Phase III Studie zu dieser Fragestellung ist die *CONKO 003* Studie, welche allerdings vor Einführung der Erstlinientherapien FOLFIRINOX und nab-Paclitaxel stattfand.

Diversen Studien zufolge können bis zu 50% aller Patienten von einer Zweitlinientherapie profitieren. Es fehlt jedoch an soliden Daten und die Meinungen differieren auf diesem Gebiet (12,70). Zudem gibt es für mögliche Therapieansätze kaum detaillierte Anwendungsempfehlungen bzw. –einschränkungen (4). Um auch im Falle dieser schwierigen Situation agieren zu können, ist die genaue Analyse von Second-line Patienten und die Suche nach prognosebestimmenden Faktoren essentiell. Das Ziel dieser Arbeit ist es zunächst mit Hilfe einer retrospektive Betrachtung den klinischen Alltag zu analysieren. Wie viele Patienten erhalten überhaupt eine Second-line Therapie? Wovon ist dieses abhängig? Bestehen Merkmale, welche die Second-line Patienten charakterisieren? Worin unterscheiden sich die Gruppen der Einfach- und Mehrfachtherapierten?

Im zweiten Teil dieser Arbeit wird nach Faktoren geforscht, die das Überleben der Second-line Patienten beeinflussen. Ziel ist es, die essenzielle Frage zu beantworten, welche Patienten besonders geeignet sind für eine Second-line Therapie, wer besonders von einer solchen profitiert bzw. wer nicht.

Entsprechend des derzeitigen Wissenstandes stellt diese Arbeit die größte verfügbare monozentrische, retrospektive Evaluation spezifischer Charakteristika, Einflussfaktoren und spezifischer Ergebnisse für Second-line Patienten dar.

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Grundlage dieser Arbeit bildet die im Rahmen der Dissertation entworfene Datenbank „CONKO-Archiv“, welche die Daten der an einem Pankreaskarzinom erkrankten und zwischen 1997 und 2012 in der medizinischen Onkologie der Charité, Campus Virchow-Klinikum, therapierten Patienten umfasst. Die Dateneingabe erfolgte standardisiert mittels elektronischer Online-Dokumentation. Die verwendeten Daten entstammten Patientenakten, welche entweder aus dem Archiv der CONKO-Studiengruppe oder, im Fall von noch nicht archivierten Fällen, den Akten der onkologischen Ambulanz des Virchowklinikums entnommen wurden. Um umfangreiche und vollständige Datensätze der Patienten zu generieren, wurden die den Akten enthaltene Arztbriefe, Verlaufsbögen, Aufnahmebögen, Studienpläne, radiologische Befunde, diagnostische Untersuchungen, Histologiebefunde, Laboruntersuchungen und Operationsberichte berücksichtigt. Zur Informationssicherung erfolgte der Datenabgleich mit der an der Charité-Universitätsmedizin Berlin verwendeten medizinischen Datenbank „SAP“ und dem von der CONKO-Studiengruppe benutzten „MegaManager“.

Die Informationen wurden retrospektiv erfasst und anschließend in die Datenbank „CONKO-Archiv“ übernommen. Um bei der Erstellung umfangreiche und standardisierte Informationen zur Person, Art der Erkrankung, den assoziierten Risikofaktoren, sowie zur durchgeführten Therapie speichern zu können, wurde pro Patient ein „Basisformular“ und pro erhaltener Therapie ein „Therapieformular“ angelegt. Der Inhalt dieser Formulare ist in den **Tabellen 4** und **Tabelle 5** zusammengefasst.

Tabelle 4: Basisformular

Allgemeines	Geburtsdatum Initialen Geschlecht
Diagnostik	Datum der Erstdiagnose ICD-Code und Diagnose als Text Datum der Histologie/Zytologie E-Nummer/Diagnoseart (Histologie/Zytologie) Lokalisation (Pankreaskopf, -schwanz, -korpus) Grading (G1-3) Stadium (I-IV) Ort der Metastasierung (hepatisch, lymphatisch, peritoneal, pulmonal, anderer Ort der Metastasierung)

OP/Rezidiv	OP (ja/nein) OP-Datum TNM-Klassifikation R-Status Rezidiv (ja/nein) Datum und Lokalisation
Status	Diabetes mellitus (ja/nein) Nikotinkonsum (ja/nein) chronische Pankreatitis (ja/nein) familiäre Vorbelastung (ja/nein) Größe (in cm) Gewicht (in kg) Performance-Status (100-10%)
Labor*	Datum Hämoglobin (g/dl), Thrombozyten, Leukozyten, Neutrophile, Lymphozyten (alle/nl) AST, ALT, LDH, γGT (alle U/l) Serumkreatinin, Albumin, Bilirubin total und konjugiert (alle mg/dl) CA19-9 (U/ml)
Studienteilnahme/Tod	Name der Studien Todesdatum/ letzter Kontakt

* zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Tabelle 5: Therapieformular

Therapie	<u>Therapieinformationen:</u> Art der Therapie (Chemo/Radiochemo/Radiatio) Intention der Therapie (kurativ/palliativ) Therapielinie (Erstlinien- bis Sechstlinienth.) Therapieschema (Gem/MitomycinC/FF/Paclitaxel/OFF/Gem+Erlotinib/Freitext) Studie (ja/nein) Dosisdichte Therapieende und Grund (PD/regulär/Tod/Tox) <u>Therapieansprechen:</u> Best Response (CR/PR/SD/PD/not applicable) Progressdatum Gewicht (zu Beginn der Therapie, max., in kg) Performance-Status zu Beginn und Ende der Therapie (mit Datum)
Labor*	siehe Basisformular zusätzlich CA 19-9 zu Anfang, Ende und Minimalwert (in U/ml)

Gem=Gemcitabine, **FF**=5-Fluorouracil+Folinsäure, **OFF**=Oxaliplatin+FF, **PD**=Progress disease, **Tox**=Toxizität, **CR**=Complete Remission, **PR**=Partial Remission, **SD**=Stable disease, **PD**=Progress disease

* die Werte wurden vor Beginn jeder Therapie neu gemessen

3.2 Patientenkollektiv – Ein- und Ausschlusskriterien

Diagnose und Therapie

Aus der erstellten Datenbank wurden alle Patienten identifiziert, bei denen ein Adenokarzinom des Pankreas diagnostiziert und außerdem im Verlauf ihrer Erkrankung mindestens eine palliative Therapie eingeleitet wurde. In das Patientenkollektiv wurden sowohl Patienten eingeschlossen, die sich bei Diagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befanden als auch Patienten, welche primär in kurativer Absicht therapiert wurden, es aber im Verlauf zum Rezidiv kam, welches anschließend palliativ behandelt wurde. Sowohl Patienten, die bis Ende 2012 rein kurativ behandelt wurden, als auch Patienten ohne jegliche Therapie wurden nicht berücksichtigt.

Histologie

Bezüglich der Histologie wurden mehrere Ausschlusskriterien festgelegt. Nicht in das Kollektiv eingeschlossen wurden Patienten mit Azinuszellkarzinomen (7 Patienten) oder Plattenepithelkarzinom (1 Patient). Auch bestehende Unklarheiten bezüglich der Histologie führten zum Ausschluss von Patienten (30 Patienten). Die Angaben wurden anhand der schriftlichen histopathologischen Befunde überprüft.

Von Oktober 2011 bis September 2012 wurden insgesamt 728 Patienten in die Datenbank eingegeben. Von diesen wiesen 559 Patienten ein Pankreaskarzinom auf, welches palliativ behandelt wurde. Bei 521 der 559 Patienten handelte es sich dabei um ein Adenokarzinom (siehe **Abbildung 1**).

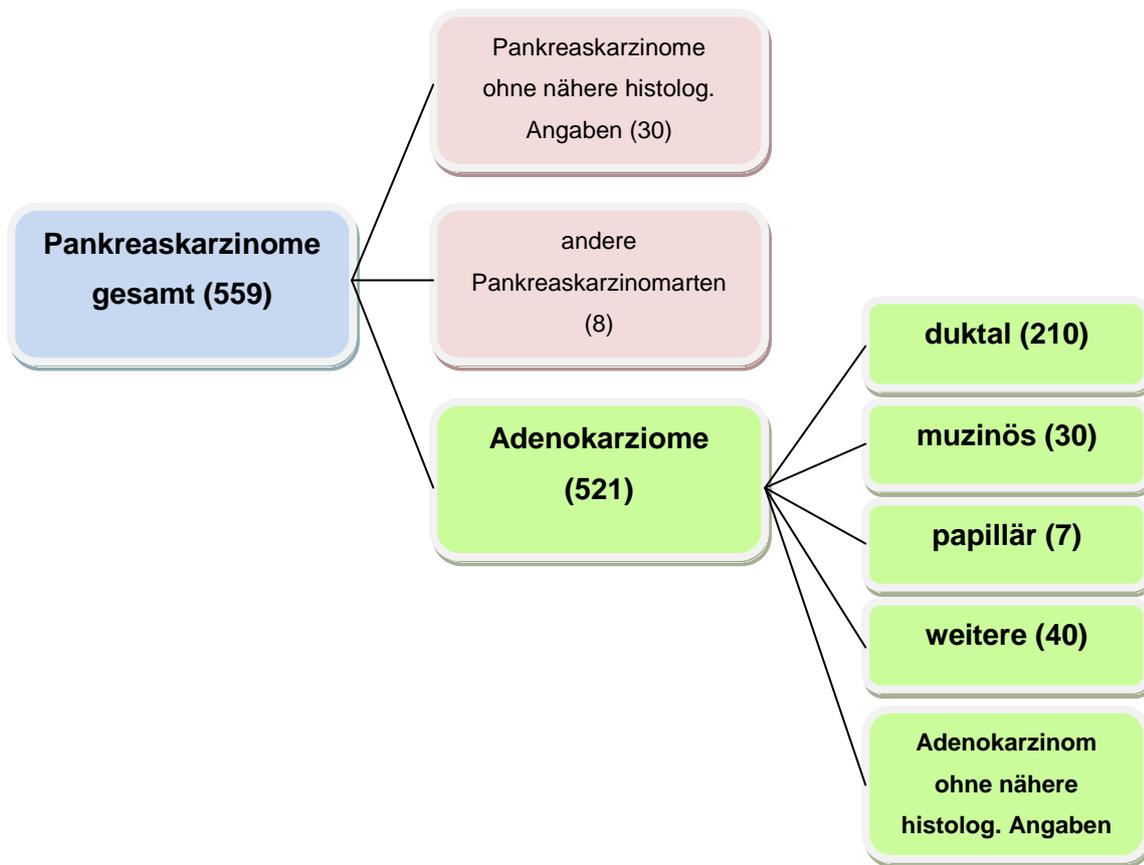


Abbildung 1: Histologie der Pankreaskarzinome – alle eingeschlossenen 521 Patienten wiesen ein histologisch gesichertes Adenokarzinom des Pankreas auf

3.3 Definitionen

Für ein besseres Verständnis werden in diesem Abschnitt einige in der Arbeit verwendete Begriffe und Kategorien definiert.

Studienpatienten

Der häufig verwendete Begriff „Studienpatient“ wird für Patienten verwendet, die im Laufe ihrer Erkrankung mindestens an einer Studie teilgenommen haben. Dabei ist es nicht von Bedeutung, wann und für wie lange die Teilnahme erfolgte.

Familiäre Prädisposition

Wurde in der Familienanamnese ein Pankreaskarzinom eruiert, so wurden die Patienten als „familiär vorbelastet“ bezeichnet und dem Risikofaktor „Familiäre Prädisposition“ zugeordnet. Es wurde nicht zwischen der Anzahl betroffener Verwandter differenziert.

Body-Maß-Index (BMI)

Der Body-Maß-Index wurde anhand der mathematischen Formel

$$BMI = \text{Gewicht (in kg)} / \text{Größe (in cm)}^2$$

berechnet und die Ergebnisse gemäß der internationalen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sechs Kategorien zugeordnet (71). Diese sind in **Tabelle 6** beschrieben.

Tabelle 6: Gewichtsklassifikation anhand des BMI (nach WHO) (71)

BMI	Klassifikation
<18,5	Untergewicht
18,5-24,99	Normalgewicht
25-29,99	Präadipositas
30-34,99	Adipositas Grad I
35-39,99	Adipositas Grad II
≥40	Adipositas Grad III

Tumorhistologie

Wie in 3.2 beschrieben, wurden für diese Arbeit ausschließlich Patienten mit einem gesicherten Adenokarzinom des Pankreas eingeschlossen. Dabei wurde zwischen den am häufigsten auftretenden histologischen Typen „duktal“, „muzinös“ und „papillär“ unterschieden. In die Kategorie „duktale Adenokarzinome“ wurden ebenfalls die Sonderformen, „muzinöses nichtzystisches Adenokarzinom (Gallertkarzinom)“, „Siegelringkarzinom“, „adenosquamöses Karzinom“, „undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom“, „pleomorph-riesenzelliges Karzinom“ und „gemischt duktales-endokrine Karzinom“ eingeschlossen (27). Nur vereinzelt vorkommende histologische Typen wurden in der Kategorie „Weitere“ zusammengefasst. Diese beinhaltet neben Zystadenokarzinome, tubuläre, glanduläre, szirrhöse und kribiforme Adenokarzinome.

Differenzierungsgrad

Der Differenzierungsgrad beschreibt das Ausmaß der Abweichung der Tumorzellen vom normalen Gewebe und wird mikroskopisch bestimmt (27).

In dieser Arbeit wurden, in Anlehnung an die WHO-Einteilung, drei Grade der Differenzierung verwendet: gut differenziert (G1), moderat differenziert (G2) und schlecht differenziert (G3) (29).

Tumorstaging und Lokalisation

Die Stadieneinteilung der Tumore wurde nach der offiziellen UICC-Klassifikation aus dem Jahr 2002 durchgeführt (36). Sie ist in **Tabelle 7** dargestellt.

Bei der Lokalisation wurde zwischen Tumoren des Kaputs, Korpus und der Kauda unterschieden. Bei Ausbreitung der Tumore über mehrere Gebiete wurde die Tumorlokalisierung als „diffus“ angegeben.

Tabelle 7: Stadieneinteilung der Pankreaskarzinome nach AJCC/ UICC, 2002 (36)

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1-3	N1	M0
Stadium III	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Operation

Der Begriff „Operation“ schließt sowohl die kurativ intendierten Eingriffe, als auch jene mit palliativem Hintergrund ein.

CA 19-9

Die Werte des Tumormarkers CA 19-9 wurden für eine bessere Vergleichbarkeit drei Kategorien zugeordnet. Werte unter 37 U/ml wurden, wie offiziell gebräuchlich, als „Normwerte“ bezeichnet (72). Weiter differenziert wurde ab einem CA 19-9 Wert über 1000 U/ml, da Studien einen signifikanten Unterschied des medianen Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der Höhe des CA 19-9 Wertes zeigen (73).

Performance Status

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde bei Diagnosestellung, sowie jeweils vor und nach jeder Chemotherapiegabe erfragt. Zur Dokumentation wurden entweder der Karnofsky-Index (0-100%) oder der ECOG-Leistungsstatus (0-5) verwendet. Um einheitliche Werte zu erhalten, wurden die Werte des ECOG-Leistungsstatus in % des Karnofsky-Index überführt. **Tabelle 8** zeigt die korrespondierenden Werte der beiden Skalen und deren Bedeutung.

In dieser Arbeit bezeichnet KI1 den Karnofsky-Index zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, KI2 jenen vor Beginn der ersten palliativen Therapie und KI3 den Allgemeinzustand vor Beginn der Second-line Therapie.

Tabelle 8: Umrechnung ECOG- Karnofsky-Index und Bedeutung (74,75)

ECOG	Karnofsky-Index (in%)	Bedeutung
0	100	Keine Beschwerden, keine Anzeichen der Krankheit Fähig zu normaler Aktivität, kaum/geringe Symptome
	90	
1	80	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome Selbstversorgung Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
	70	
2	60	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in meisten Bereichen Hilfe und med. Versorgung werden oft in Anspruch genommen
	50	
3	40	Behindert, qualifizierte Hilfe benötigt Schwerbehindert, Hospitalisation erforderlich
	30	
4	20	Schwerkranke, intensive med. Maßnahmen erforderlich Moribund, unaufhaltsamer körperlicher Verfall
	10	
5	0	Tod

Laborwerte

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, sowie zu Beginn jeder Palliativtherapie wurden die Laborparameter *AST*, *ALT*, *Hämoglobin*, *Serumkreatinin* und *Gesamtbilirubin im Serum* bestimmt. Als Referenzwerte wurden zur Vereinfachung die für das männliche Geschlecht angegebenen Werte verwendet (76).

Die jeweiligen Referenzbereiche sind in **Tabelle 9** dargestellt.

Tabelle 9: Referenzwerte der untersuchten Laborwerte (76)

Laborparameter	Einheit	Referenzwerte
AST	U/l	<39
ALT	U/l	<42
Hämoglobin	g/dl	<13*
Kreatinin	mg/dl	≤1,1
Gesamtbilirubin	mg/dl	≤1,1

* es wurde lediglich der untere Referenzwert verwendet, da nur die Frage Anämie vs. keine Anämie interessierte

Therapiedauer

Die Dauer der First- und Second-line Therapien wurde in die Gruppen „kurz“ und „lang“ unterteilt. Diese orientieren sich hierbei am Median. Bei einer Therapiedauer unterhalb

des Medians, erfolgte die Zuordnung zur Gruppe „kurz“, bei einer Dauer oberhalb, entsprechend die Zuordnung zur Gruppe „lang“.

3.4 Statistik

Die erhobenen und in der Datenbank gespeicherten Daten wurden vor dem weiteren Gebrauch erneut manuell überprüft und ggf. entsprechend angepasst. Die Daten der nach Anwendung der in Abschnitt 3.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien verbliebenen Patienten, wurden umkodiert und anschließend mit Hilfe der Statistik-Software SPSS Statistics 20 analysiert. Für die Erstellung der Graphiken wurden die Programme SPSS Statistics 20 und Microsoft Excel 2010 verwendet.

3.4.1 Berechnungsgrundlagen

Patientengruppen

Um untersuchen zu können, ob Patienten, die eine Second-line Therapie erhalten, besondere Charakteristika aufweisen, welche diese von ausschließlich First-line Therapierten unterscheiden, wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt und die jeweiligen Ergebnisse auf statistisch signifikante Unterschiede hin geprüft. Der ersten Gruppe, „SecondL“, wurden alle Patienten zugeteilt, die mehr als eine palliative Therapie erhielten. Es wurden somit sowohl Patienten eingeschlossen, deren Behandlung mit der Second-line Therapie endete, als auch Patienten, bei welchen zusätzliche Therapien, nämlich drei, vier, fünf oder sechs Therapielinien durchgeführt wurden. Die zweite Gruppe, „FirstL“, fasst all jene Patienten zusammen, die im Laufe ihrer Erkrankung mit nur einer palliativen Therapie, einer sogenannten First-line Therapie, behandelt wurden.

Patientenzahl

Die Berechnungen erfolgten anhand der jeweiligen Patientenzahl, zu der auch reelle Daten vorlagen. Die relative Häufigkeit bezieht sich somit je nach untersuchtem Parameter auf eine unterschiedlich große Patientenzahl. Diese ist im Ergebnisteil jeweils mit „n“ angegeben.

3.4.2 Statistische Tests

Zu Beginn der Auswertung erfolgte die Ermittlung allgemeiner Charakteristika des Patientenkollektivs. Anschließend wurden Patienten mit ausschließlich einer First-line Therapie („FirstL“-Gruppe) und Patienten, die mindestens zwei Therapien erhielten („SecondL“-Gruppe), bezüglich Risikofaktoren, Tumorcharakteristika, durchgeführter klinischer Maßnahmen und Diagnostik, sowie der Behandlungscharakteristika, das heißt die Art und Dauer der verwendeten Chemotherapie, verglichen und auf signifikante Unterschiede hin überprüft.

Für einen statistisch korrekten Vergleich der Merkmale wurde mittels unterschiedlicher Testverfahren die Nullhypothese (H_0 = es besteht kein Unterschied) überprüft:

Zum Vergleich errechneter Mittelwerte wurde, nach graphischer Überprüfung einer Normalverteilung, der **Student's t-Test** verwendet. Um die Merkmale der beiden erstellten Gruppen, „SecondL“ und „FirstL“, zu vergleichen, wurde eine univariate Analyse durchgeführt. Dies erfolgte mit Hilfe des **Chi-Quadrat-Tests nach Pearson** bzw. wenn möglich, d.h. bei Vorlage einer 2x2 Tabelle, unter Anwendung des **Exakten Tests nach Fisher**. Dabei wurden die für den Chi-Quadrat-Test vorausgesetzten Bedingungen (erwartete Häufigkeit in über 20% der Felder >5 , keine Häufigkeit <1) berücksichtigt.

Überlebenszeiten

Im nächsten Schritt wurden die medianen Überlebenszeiten mit Hilfe der **Kaplan-Meier-Methode** bestimmt und die Signifikanz der Ergebnisse mit Hilfe des **Log Rank-Tests** validiert. Dabei wurde je nach verwendetem Zeitpunkt zwischen drei Überlebenszeiten unterschieden.

Das *mediane Gesamtüberleben* (OS1) beschreibt das Überleben ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung. Dieses kann je nach Patient stark variieren, da einige vor Beginn der palliativen Therapie zuerst mittels kurativem Ansatzes, das heißt operativ, behandelt wurden. Um eine bessere Vergleichbarkeit der zwei untersuchten Gruppen „SecondL“ und „FirstL“ zu gewährleisten, wurde zusätzlich das *mediane Überleben ab Einleitung der ersten palliativen Therapie* ermittelt (OS2). Es wird aus diesem Grund für die meisten statistischen Berechnungen verwendet. Das *mediane Überleben ab Second-line* (OS3) beschreibt das Überleben ab Beginn der Second-line Therapie.

War der Zeitpunkt des Todes nicht ermittelbar, wurde für die Berechnung der Überlebenszeiten der Zeitpunkt des letzten Kontaktes berücksichtigt.

Zunächst wurden die Überlebenszeiten der Gruppen „SecondL“ und „FirstL“ verglichen und auf signifikante Unterschiede geprüft. Anschließend interessierte der Einfluss der oben genannten Parameter auf die Überlebenszeiten. Univariate Analysen wurden dank der Kaplan-Meier Methode bestimmt, subgruppenspezifische Vergleiche konnten mit Hilfe der **Cox-Regression** ermittelt werden. Die Regressionsanalyse nach Cox, auch als proportionales Hazard Modell bezeichnet, ermöglicht die Abschätzung des unmittelbaren Risikos (Hazard) einer Person im Hinblick auf den Tod oder ein anderes interessierendes Ereignis in Abhängigkeit einer oder mehrerer Einflussgrößen. Ganz allgemein liefert das Modell somit eine Schätzung des Effektes einer Einflussgröße auf das interessierende Ereignis (in dieser Arbeit *Tod*), adjustiert für die anderen Faktoren des Regressionsmodells (77). Das relative Risiko wurde als Hazard Ratio (HR) mit einem 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) angegeben.

Das Signifikanzniveau wurde mit 5% ($p \leq 0,05$) definiert. Für die multivariaten Analysen, welche das Cox-Modell verwendeten, wurden alle Parameter, die in der univariaten Analyse einen p-Wert $< 0,1$ aufwiesen, eingeschlossen.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Charakteristika

Aus der erstellten Datenbank „CONKO-Archiv“ wurden 521 Patienten mit gesichertem Adenokarzinom des Pankreas identifiziert, die zwischen 1997 und 2012 in der onkologischen Ambulanz palliativ behandelt wurden.

Von diesen 521 Patienten waren 58,2% männlich (303 von 521 Erkrankten) und 41,8% weiblich (218/521). Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug 62,3 Jahre, Männer waren etwas jünger als Frauen (61,4 vs. 63,5 Jahre).

53,7% (280/521) der Patienten bekamen mehr als eine, 21,5% (112/521) mehr als zwei palliative Therapien, maximal wurden sechs Therapielinien durchgeführt. Bei 60% (168/280) der Mehrfachtherapierten endete die Behandlung jedoch nach der Second-line Therapie, bei 27,1% (76/280) wurden drei Therapielinien durchgeführt. In 9,6% der Fälle (27/280) wurde die Therapie während oder nach dem vierten Behandlungsansatz abgeschlossen, bei 0,7% (2/280) nach der Fünftlinientherapie. 2,5% (7/280) der Patienten erhielten sechs palliative Therapien (siehe **Abbildung 2**).

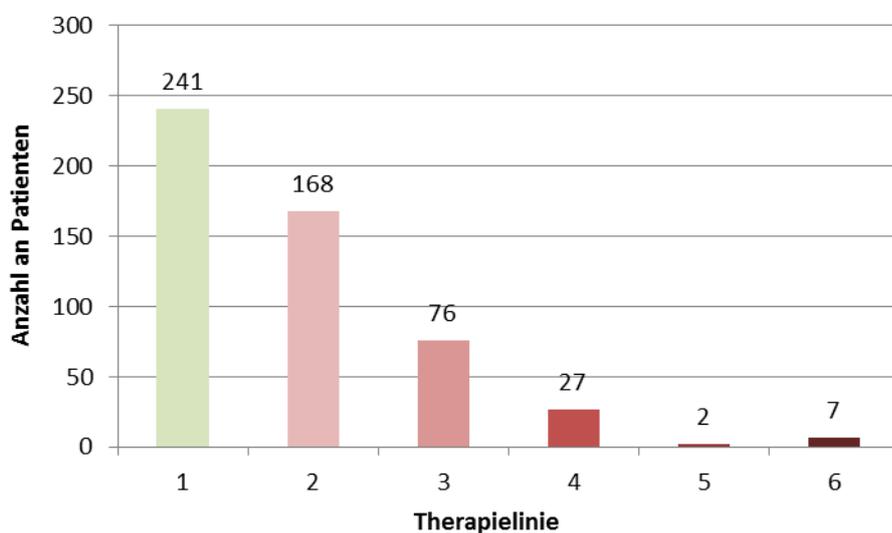


Abbildung 2: Häufigkeit der Therapielinien

Patienten, die maximal eine Palliativtherapie erhielten, waren im Median älter als Erkrankte, bei welchen mehrere Therapielinien durchgeführt wurden (62,7 vs. 61,6

Jahre). Die Mittelwerte lagen in den entsprechenden Patientengruppen bei 62 und 60,7 Jahren. Statistisch unterscheiden sich diese Werte jedoch nicht signifikant ($p=0,125$). Die Geschlechterverteilung dieser beiden Gruppen war jeweils vergleichbar mit der Verteilung in der Gesamtpopulation. In der Gruppe „FirstL“, welche nur Patienten mit ausschließlich einer palliativen Therapie einschloss, waren 57,7% männlich und 42,3% weiblich. In der Gruppe „SecondL“, die Erkrankte, welche mindestens eine Second-line Therapie erhielten, zusammenschließt, betrug der Anteil an Männern 58,6%, jener der Frauen 41,4%.

4.2 Second-line versus First-line Patienten

4.2.1 Risikofaktoren

Es wurden Daten bezüglich der für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms diskutierten Risikofaktoren, insbesondere Nikotinabusus, Diabetes mellitus, chronische Pankreatitis, familiäre Prädisposition und Fettleibigkeit bzw. Untergewicht erhoben. Hierbei wurden die Ergebnisse jeweils mit der Patientenzahl berechnet, zu welcher auch tatsächlich Angaben vorlagen. Bei 59,69% (311 von 521 Patienten) konnte der Raucherstatus ermittelt werden, in 37,81% der Fälle (197/521) lagen Informationen bezüglich eines Diabetes mellitus, in 35,51% (185/521) bezüglich einer chronischen Pankreatitis vor. Daten bezüglich des Risikofaktors Familiäre Prädisposition konnten bei 38% (198/521) erhoben werden, Angaben zum BMI lagen bei 99,04% der Erkrankten (516/521) vor.

Nikotinabusus

56,91% (177 von 311 Patienten) rauchten, 43,09% (134/311) waren Nichtraucher. In der „SecondL“-Gruppe betrug der Raucheranteil 61,96% (101/163), er lag bei 51,35% (76/148) in der „FirstL“-Gruppe. Mehrfachtherapierte waren somit häufiger Raucher. Das Ergebnis überschreitet jedoch leicht das Signifikanzniveau ($p=0,067$).

Diabetes mellitus

83,2% (164 von 197 Patienten) waren bei Diagnosestellung Diabetiker. In der Gruppe „SecondL“ lag die Prozentzahl mit 85,56% etwas höher als bei First-line Therapierten (81,31%). Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p=0,451$).

Chronische Pankreatitis

Bei 54,6% (101 von 185 Patienten) gab es keine Anhaltspunkte für eine chronische Pankreatitis, bei 45,4% (84/185) konnte diese Erkrankung in der Patientenhistorie ermittelt werden. In der „SecondL“-Gruppe lag der Anteil „Erkrankter“ bei 53,76% (50 Patienten). In der „FirstL“-Gruppe wurde bei 36,96% (34 Patienten) eine chronische Pankreatitis ermittelt. Patienten der „FirstL“-Gruppe wiesen somit signifikant seltener eine chronische Pankreatitis in der Anamnese auf als Patienten der „SecondL“-Gruppe ($p=0,027$).

Familiäre Prädisposition

Bei 15,7% aller Patienten (31 von 198 Patienten) lag eine positive Familienanamnese bezüglich eines Pankreaskarzinoms vor. In der „FirstL“-Gruppe ergab sich ein solches Ergebnis in 9,5% aller Fälle (8 Patienten). In der Gruppe „SecondL“ war dieser Anteil mit 20,2% signifikant höher ($p=0,048$), dort wurde bei 23 Erkrankten ein Pankreaskarzinom in der Familiengeschichte eruiert

Fettleibigkeit

Von 516 Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 6,4% (33 von 516 Patienten) untergewichtig (Body-Mass-Index $<18,5$) und 60% (310/516), mit einem BMI zwischen 18,5 und 24,99, normalgewichtig. Bei 33,6% der Patienten lag das Körpergewicht über dem Normbereich, wobei hierbei zusätzlich zwischen Präadipositas (25,4%, BMI 25-29,99), Adipositas Grad I (7,2%, BMI 30-34,99) und Adipositas Grad II (1%, BMI >35) unterschieden wurde. Eine Adipositas III. Grades (BMI ≥ 40) kam bei keinem der untersuchten Patienten vor. Der mittlere BMI lag bei 24,98.

In der „SecondL“-Gruppe betrug der Anteil Untergewichtiger 5,8% (16 Patienten), in der „FirstL“-Gruppe 7,1% (17 Patienten). 61,2% (170 Patienten) bzw. 59,2% (141 Patienten) der Erkrankten waren normalgewichtig und 33,1% (92 Patienten) bzw. 33,6% (80 Patienten) hatten ein Gewicht jenseits des Normbereichs. 25,2% (70 Patienten) bzw. 25,2% (60 Patienten) waren präadipös, 6,8% (19 Patienten) bzw. 7,6% (18 Patienten) hatten eine Adipositas Grad I und 1,1% (3 Patienten) bzw. 0,8% (2 Patienten) eine Adipositas Grad II. Die Unterschiede zwischen den Gruppen „FirstL“ und „SecondL“ sind nicht signifikant ($p=0,94$).

Das Auftreten jeweiliger Risikofaktoren in den Gruppen „SecondL“ und „FirstL“ ist in **Tabelle 10** zusammengefasst. Signifikante Unterschiede bestanden in den Kategorien „Chronische Pankreatitis“ und „Familiäre Prädisposition“.

Tabelle 10: Anzahl der zutreffenden Risikofaktoren in „SecondL“- und „FirstL“-Gruppe

Risikofaktor		n (gesamt) ¹	„SecondL“	„FirstL“	Signifikanz
Nikotinabusus		177/311	101 (61,96%)	76 (51,35%)	<i>p=0,067*</i>
Diabetes mellitus		164/197	77 (85,58%)	87 (81,31%)	<i>p=0,451*</i>
Chronische Pankreatitis		84/185	50 (53,76%)	34 (36,96%)	<i>p=0,027*</i>
Familiäre Prädisposition		31/198	23 (20,2%)	8 (9,5%)	<i>p=0,048*</i>
BMI ²	Fettleibigkeit	172/516	92 (33,1%)	80 (33,6%)	<i>p=0,94**</i>
	Untergewicht	33/516	16 (5,8%)	17 (7,1%)	
*ermittelt mit dem Exakten Test nach Fisher **ermittelt mit Chi-Quadrat-Test					

¹ Anteil an Patienten mit vorliegendem Risikofaktor zu Patientenanzahl, zu welcher tatsächlich Angaben vorlagen

² bei Erstdiagnose

4.2.2 Tumorcharakteristika

Die vorliegenden Pankreaskarzinome wurden anhand der Merkmale Tumorphistologie, Lokalisation, Grading und Tumorstadium charakterisiert. Dabei wurden Ergebnisse für die Gesamtpopulation und jeweils für die Gruppe „SecondL“ und „FirstL“ erhoben. Angaben zur Lokalisation lagen bei allen 521 Patienten vor, das Grading war in 73,7% (384 Patienten), ein Tumorstadium bei Erstdiagnose in 95,8% der Fälle (499 Patienten) und vor Beginn der Palliativtherapie in 97,7% (509 Patienten) bekannt. Bei 55,1% (287 Patienten) wurden genaue Angaben zur Tumorphistologie gemacht.

Tumorphistologie

Bei 75,3% (216 von 287 Patienten) wurde ein Adenokarzinom vom duktalem Typ nachgewiesen, 24,7% wiesen eine andere histologische Unterart auf (muzinös: 10,5%, 30 Patienten; papillär: 2,4%, 7 Patienten; sonstige: 11,8%, 34 Patienten). In der „SecondL“-Gruppe betrug der Anteil duktalem Adenokarzinome 75,5% (120 Patienten), in der Gruppe der First-line therapierten Patienten („FirstL“) lag dieser bei 75% (96 Patienten). Es liegt kein signifikanter Unterschied vor (*p=0,927*).

Tumorlokalisation

Am häufigsten mit 72,6% (378 von 521 Patienten) war das Pankreaskarzinom im Kopfbereich lokalisiert. Bei 13% (68/521) wurde das Karzinom im Schwanz nachgewiesen, bei 10,6% (55/521) im Pankreaskorpus. Lediglich 3,8% (20/521) der Tumore waren diffus im Pankreas verteilt. Die Tumorlokalisation unterscheidet sich in den Gruppen „SecondL“ und „FirstL“ nicht signifikant, $p=0,753$. In 72,9% bzw. 72,2% („SecondL“ bzw. „FirstL“) der Fälle befand sich der Tumor im Kopfbereich, bei 11,4% bzw. 9,6% im Pankreaskorpus und bei 12,5% bzw. 13,7% der Patienten im Schwanzbereich. 3,2% bzw. 4,6% wiesen eine diffuse Verbreitung des Tumors im Pankreas auf. **Abbildung 3** zeigt die Tumorlokalisation je nach Therapieanzahl.

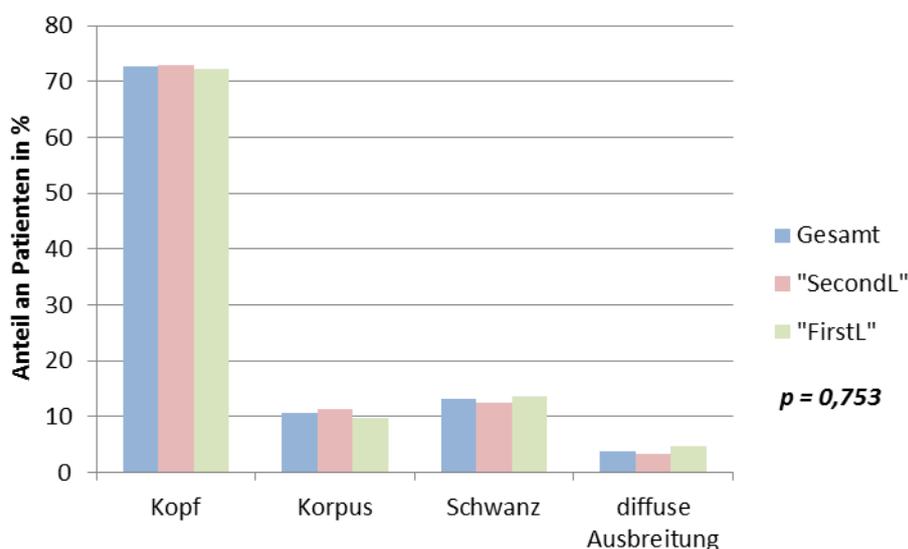


Abbildung 3: Tumorlokalisation

Tumorstadium

Der größte Anteil der Patienten, 56,7%, (283 von 499 Erkrankte) befand sich bereits bei Erstdiagnose in einem metastasierten Stadium (Stadium IV nach UICC-Stadieneinteilung). 20,2% (101/499) wiesen zu Anfang ein Stadium IIA und 19,2% (96/499) ein Stadium III auf. Lediglich in 0,2% (1/499) war der Tumor noch auf das Pankreas begrenzt (Stadium I), bei 3,6% (18/499) lag ein Stadium IIB vor. Die Gruppen „SecondL“ und „FirstL“ unterscheiden sich nicht signifikant, $p=0,396$. Die Stadienverteilung bei Diagnosestellung ist in **Abbildung 4** dargestellt.

Da jedoch nach Diagnosestellung nicht alle Patienten sofort eine palliative Therapie erhielten, sondern zum Teil zunächst ein kurativer Ansatz mittels Operation bestand, wurde, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, die Stadienverteilung vor

Beginn der ersten Palliativtherapie ermittelt. Zu diesem Zeitpunkt lag folgende Verteilung vor: 73,5% (374 von 509 Patienten) befanden sich vor Beginn ihrer ersten Palliativtherapie in einem metastasierten Stadium (IV), bei 26,5% (135/509) lag ein Stadium III vor. Auch zu diesem Zeitpunkt zeigen die Gruppen „FirstL“ und „SecondL“-Gruppen eine ähnliche Verteilung ohne signifikanten Unterschied ($p=0,841$).

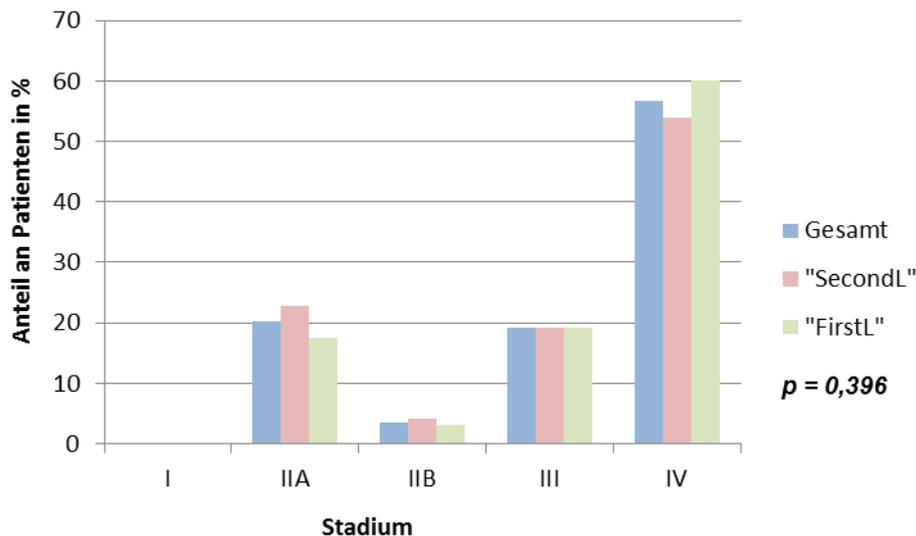


Abbildung 4: Tumorstadien bei Erstdiagnose

Tumorgrading

Mehr als die Hälfte aller Tumoren, (53,1%, 204 von 384 Tumoren) wiesen einen mäßigen Differenzierungsgrad (G2) der Zellen auf. Bei 40,4% (155/384) befanden sich die Zellen in einem schlecht differenzierten Zustand (G3) und nur 6,5% (25/384) wiesen einen guten Differenzierungsgrad (G1) auf. Die getrennte Betrachtung der „SecondL“- und „FirstL“- Gruppen lässt keinen signifikanten Unterschied erkennen ($p= 0,286$). In der „SecondL“- Gruppe wiesen 7,9% (17 Tumoren) einen guten Differenzierungsgrad (G1), 50,2% (108 Tumoren) einen mäßigen (G2) und 41,9% (90 Tumoren) einen schlechten Differenzierungsgrad (G3) auf. In der „FirstL“- Gruppe war die Verteilung wie gefolgt: G1- 4,7% (8 Tumoren), G2- 56,8% (96 Tumoren) und G3- 38,5% (65 Tumoren). Die Ergebnisse sind in **Abbildung 5** graphisch dargestellt.

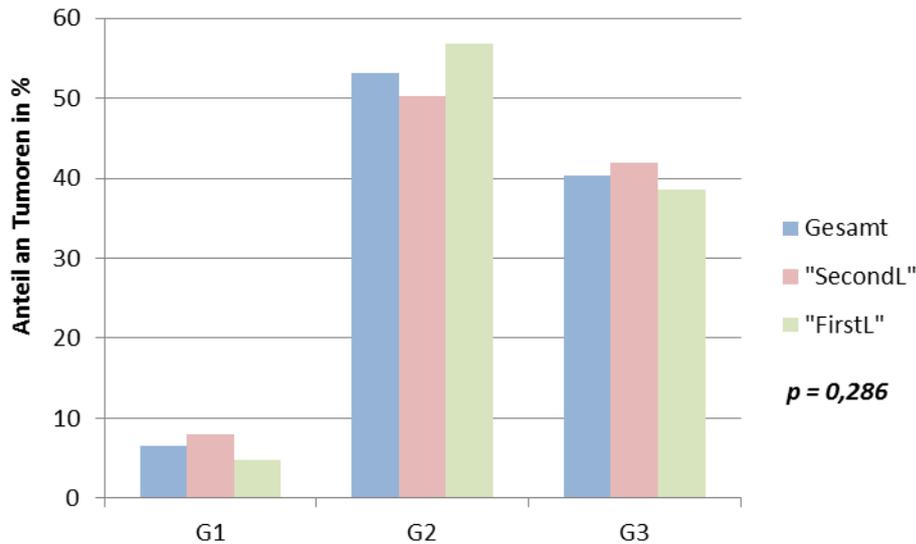


Abbildung 5: Differenzierungsgrad der Tumoren

Tabelle 11 fasst die Tumorcharakteristika für die Gruppen „SecondL“ vs. „FirstL“ zusammen. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 11: Unterschiede der Tumorcharakteristika je nach Therapieanzahl

Charakteristikum	n (gesamt) ¹	„SecondL“	„FirstL“	Signifikanz
Histologie	287	159	128	$p=0,927^*$
-duktales AdenoCa	216	120 (75,5%)	96 (75,0%)	
-andere AdenoCa-Arten	71	39 (24,5%)	32 (25,0%)	
Lokalisation	521	280	241	$p=0,753^*$
Pankreaskopf	378	204 (72,9%)	174 (72,2%)	
Pankreaskorpus	55	32 (11,4%)	23 (9,6%)	
Pankreasschwanz	68	35 (12,5%)	33 (13,7%)	
Diffuse Lokalisation	20	9 (3,2%)	11 (4,6%)	
Stadium²	509	274	235	$p=0,841^{**}$
Stadium III	135	74 (27%)	61 (26%)	
Stadium IV	374	200 (73%)	174 (74%)	
Grading	384	215	169	$p=0,286^*$
gut differenziert	25	17 (7,9%)	8 (4,7%)	
mäßig differenziert	204	108 (50,2%)	96 (56,8%)	
schlecht differenziert	155	90 (41,9%)	65 (38,5%)	
* ermittelt mit Chi-Quadrat-Test ** ermittelt mit dem Exakten Test nach Fisher				

¹Patientenzahl, zu der tatsächlich Angaben vorlagen

²vor Beginn der ersten Palliativtherapie

4.2.3 Klinische Maßnahmen und Diagnostik

Es wurden Daten zu folgenden klinischen Maßnahmen und Diagnostik erhoben: *Operation, Operationsansatz, R-Status, Tumormarker, Karnofsky-Index, und Laborparameter (AST, ALT, Hämoglobin, Kreatinin, Gesamtbilirubin)*. Für die Berechnungen wurde jeweils die Patientenanzahl, zu der auch tatsächliche Angaben vorlagen, verwendet.

Operation und Operationsansatz

37,4% (195/521) aller Patienten wurden im Verlauf ihrer Pankreaskarzinomkrankung operativ behandelt, 183 Patienten waren in Bezug auf den therapeutischen Ansatz der Operation (kurativ vs. palliativ) auswertbar. Bei 85,8% (157 der 183 Patienten) wurde eine OP mit kurativen Ansatz durchgeführt, in 14,2% (26/183) der Fälle hatte diese einen palliativen Hintergrund. Betrachtet man die Gruppen „SecondL“ und „FirstL“ getrennt, besteht ein signifikanter Unterschied ($p=0,046$) hinsichtlich der Anzahl operierter Patienten. In der „FirstL“- Gruppe wurden 32,8% (79 Patienten) operativ behandelt, in Gruppe „SecondL“ waren es 41,4% (116 Patienten). Für die Subgruppen kurative und palliative Operation waren die Unterschiede nicht signifikant. Die Häufigkeiten sind in **Tabelle 12** zusammengefasst.

Tabelle 12: Operationsansatz je nach Therapieanzahl

Operation	n (gesamt)	„SecondL“	„FirstL“	Signifikanz
Gesamt	195 ¹	116 (41,4%)	79 (32,8%)	$p=0,046^*$
Kurativ	157	93 (85,3%)	64 (86,5%)	$p=0,825^{**}$
Palliative	26	16 (14,7%)	10 (13,5%)	
* ermittelt mit dem Exakten Test nach Fisher ** ermittelt mit Chi-Quadrat-Test				

¹Nur 183 der 195 Patienten waren in Bezug auf den therapeutischen Ansatz der OP auswertbar

R-Status

157 Patienten wurden im Laufe ihrer Pankreaskarzinomtherapie in kurativer Absicht operiert. Dabei konnte bei 156 Patienten der R-Status aus den Unterlagen ermittelt werden. In 98 Fällen (62,8%) wurde der Tumor R0 reseziert. Bei 58 (37,2%) bestand nach erfolgter Operation ein mikroskopisch bzw. makroskopisch nachweisbarer Tumorrest (R1/R2-Resektion). Betrachtet man die Operationsergebnisse getrennt nach den Patientengruppen „SecondL“ und „FirstL“ fällt kein signifikanter Unterschied auf

($p=0,945$). In der „SecondL“- Gruppe lag der Anteil R0 Resezierter bei 63% (58 Patienten), in der „FirstL“- Gruppe waren es 62,5% (40 Patienten). 37% (34 Patienten) bzw. 37,5% (24 Patienten) wurden R1 oder R2 reseziert (siehe **Tabelle 13**).

Tabelle 13: R-Status bei Diagnosestellung je nach Therapieanzahl

R-Status	n (gesamt)	„SecondL“	„FirstL“	Signifikanz*
R0	98	58 (63%)	40 (62,5%)	
R1/R2	58	34 (37%)	24 (37,5%)	
Gesamt	156	92	64	$p=0,945$
*ermittelt mit Chi-Quadrat-Test				

Tumormarker

Bei 73,5% (383/521 Patienten) wurde bei Diagnosestellung der Tumormarker CA 19-9 bestimmt. 75,2% (288/383) der untersuchten Patienten wiesen erhöhte Werte (>37 U/ml) auf. Die Höhe des CA 19-9 Wertes unterscheidet sich nicht signifikant hinsichtlich der Gruppen „SecondL“ und „FirstL“ ($p=0,231$). Die Werte sind in **Tabelle 14** zusammengefasst.

Tabelle 14: CA 19-9 Wert bei Diagnosestellung je nach Therapieanzahl

CA 19-9 Wert	n (gesamt)	„SecondL“	„FirstL“	Signifikanz*
≤ 37 U/ml	95	49 (24,0%)	46 (25,7%)	
$37- \leq 1000$ U/ml	130	77 (37,7%)	53 (29,6%)	
> 1000 U/ml	158	78 (38,2%)	80 (44,7%)	
Gesamt	383	204	179	$p=0,231$
*ermittelt mit Chi-Quadrat-Test				

Die CA 19-9 Werte wurden um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten ebenfalls vor Beginn der First-line Therapie bestimmt, da einige Patienten zuerst mit kurativem Ansatz behandelt wurden. Diese Werte lagen in 83,1% der Fälle (433 Patienten) vor. 82% (355 von 433 Patienten) wiesen erhöhte Tumormarker auf (>37 U/ml). Es liegt jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „SecondL“ und „FirstL“ vor ($p=0,696$). Die Ergebnisse sind in **Tabelle 15** dargestellt.

Tabelle 15: CA 19-9 Wert vor 1st-line Therapie je nach Therapieanzahl

CA 19-9 Wert	n (gesamt)	„SecondL“	„FirstL“	Signifikanz*
≤ 37 U/ml	78	40(17,2%)	38 (18,9%)	
37- ≤ 1000 U/ml	162	91 (39,2%)	71 (35,3%)	
> 1000 U/ml	193	101 (43,1%)	92 (45,8%)	
Gesamt	433	232	201	<i>p=0,696</i>
*ermittelt mit Chi-Quadrat-Test				

Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index (KI) wurde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (KI1) und vor Beginn der ersten (KI2) bzw. der zweiten palliativen Therapie (KI3) festgestellt.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose konnte dieser bei etwa 2/3 (347/521) aller Patienten ermittelt werden. 46,7% (162 Patienten) hatten einen KI1 von 90-100%, bei 53,3% (185 Patienten) lag ein KI1 von ≤80% vor. Ein signifikanter Unterschied wurde zwischen den Gruppen „FirstL“ und „SecondL“ festgestellt, $p=0,005$. 54,4% (92/169 Patienten) der „SecondL“- Gruppe wiesen zum bei ED einen KI von 90-100% auf. In der „FirstL“- Gruppe waren es 39,3% (70/178 Patienten). Ein KI1 von ≤80% lag bei 45,6% (77 Patienten) der „SecondL“- Gruppe vor, in Gruppe „FirstL“ bei 60,7% (108 Patienten).

Tabelle 16 fasst die gefundenen Ergebnisse zusammen.

Tabelle 16: Karnofsky-Index bei Diagnosestellung (KI1) je nach Therapieanzahl

KI1	n (gesamt)	„SecondL“	„FirstL“	Signifikanz*
90-100%	162	92 (54,4%)	70 (39,3%)	
≤80%	185	77 (45,6%)	108 (60,7%)	
Gesamt	347	169	178	<i>p=0,005</i>
*ermittelt mit Chi-Quadrat-Test				

Für 441 der 521 Patienten (84,6%) konnten vor Beginn der ersten palliativen Therapie Angaben zum Karnofsky-Index (KI2) ermittelt werden. 178 (40,4%) Patienten wiesen einen KI2 von 90-100% auf. 263 (59,6%) Patienten hatten einen KI2 von ≤80%.

Betrachtet man Gruppen „SecondL“ und „FirstL“ getrennt, besteht ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($p<0,001$). Nur 28,4% (61/215 Patienten) der „FirstL“- Gruppe jedoch 51,8% (117/226 Patienten) der Gruppe „SecondL“ wiesen einen KI2 von 90-

100% auf. Ein KI2 von $\leq 80\%$ lag hingegen häufiger in der „FirstL“- Gruppe vor (71,6% vs. 48,2%). Die Daten sind in der **Tabelle 17** zusammengefasst.

Tabelle 17: Karnofsky-Index vor 1st-line Therapie (KI2) je nach Therapieanzahl

KI2	n (gesamt)	„SecondL“	„FirstL“	Signifikanz*
90-100%	178	117 (51,8%)	61 (28,4%)	
70-80%	263	109 (48,2%)	154 (71,6%)	
Gesamt	441	226	215	<i>p<0,001</i>
*ermittelt mit Chi-Quadrat-Test				

Der Karnofsky-Index vor Beginn der Second-line Therapie konnte bei 236 der 280 Patienten ermittelt werden. 27,5% wiesen einen KI3 von 100-90% auf, 72,5% von $\leq 80\%$.

Laborparameter

- AST

Bei 434 Patienten wurde vor Beginn der ersten palliativen Therapie die Aktivität des Leberenzym Aspartat-Aminotransferase (AST) bestimmt. Der Großteil der Patienten, nämlich 73,7%, wiesen eine AST im Normbereich (<39 U/l) auf. Etwas höher war dieser Anteil bei Patienten der „SecondL“-Gruppe. Hier lagen 77,6% (173 Patienten) im Normbereich. Bei Patienten der „FirstL“-Gruppe war dies in nur 69,7% (147 Patienten) der Fall. Diese Unterschiede liegen jedoch mit einem p-Wert von 0,064 knapp oberhalb des Signifikanzniveaus. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 6** dargestellt.

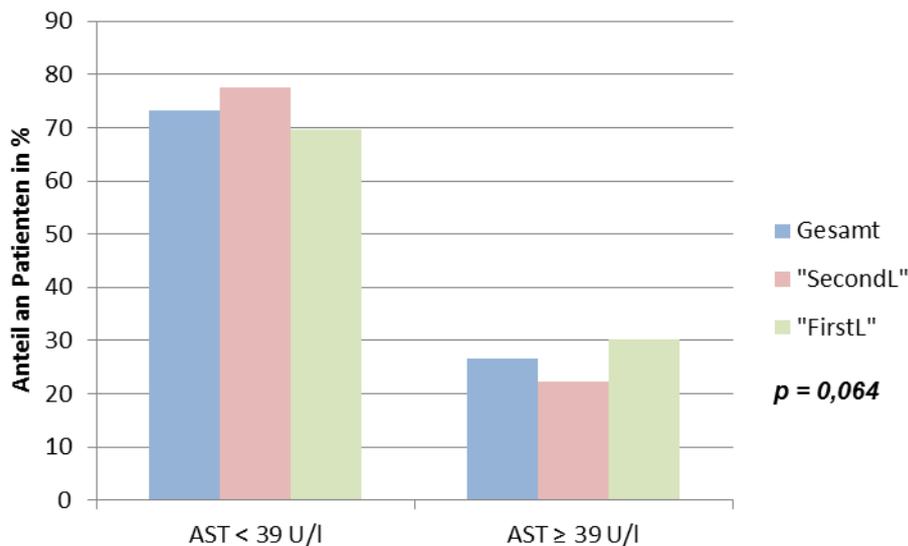


Abbildung 6: AST-Aktivität vor Beginn der ersten Palliativtherapie

- ALT

Bei 427 Patienten wurde, ebenfalls vor Beginn der First-line Therapie, die Aktivität des Leberenzym Alanin-Aminotransferase (ALT) bestimmt. Bei 69,8% der Patienten lag sie zu diesem Zeitpunkt im Normbereich. Ähnlich wie für die AST, waren auch bei der Messung der ALT- Aktivität mehr Patienten der „SecondL“-Gruppe im Normbereich. Nur 26,9% (59 Patienten) dieser Gruppe wiesen erhöhte Werte auf. In der „FirstL“- Gruppe lag dieser Anteil bei 33,7% (70 Patienten). Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,141$), siehe **Abbildung 7**.

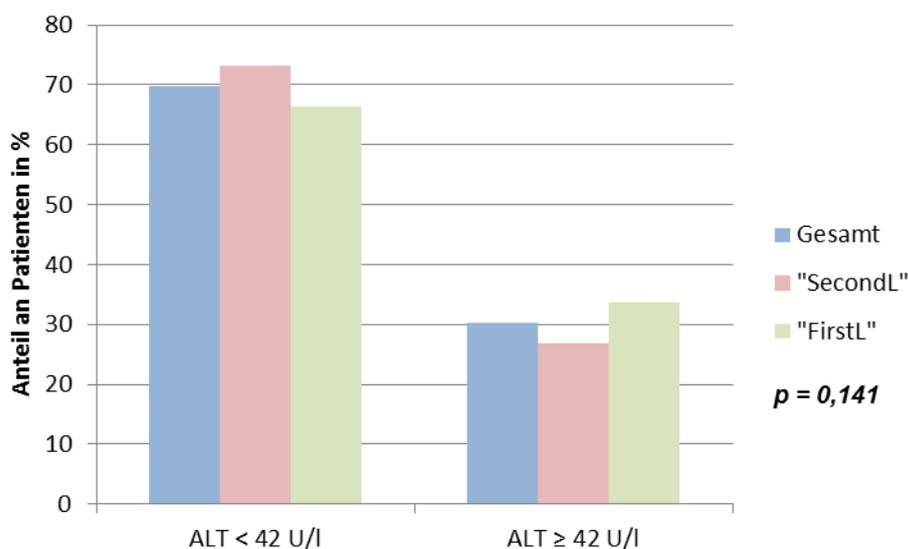


Abbildung 7: ALT-Aktivität vor Beginn der ersten Palliativtherapie

- Hämoglobin

Bei 481 Patienten wurde vor Beginn der First-line Therapie der Hämoglobinwert (Hb) bestimmt. Insgesamt wiesen 73,6% (354 von 481 Patienten) eine Anämie auf. Betrachtete man die Gruppen „SecondL“ und „FirstL“ getrennt, kann ein signifikanter Unterschied festgestellt werden, $p=0,039$. In der „FirstL“- Gruppe hatten 77,9% (183/235 Patienten) eine Anämie, in der Gruppe „SecondL“ lag dieser Anteil lediglich bei 69,5% (171/246 Patienten). Bei 22,1% (52 Patienten) bzw. 30,5% (75 Patienten) lag der Hb- Wert im Normbereich. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 8** veranschaulicht.

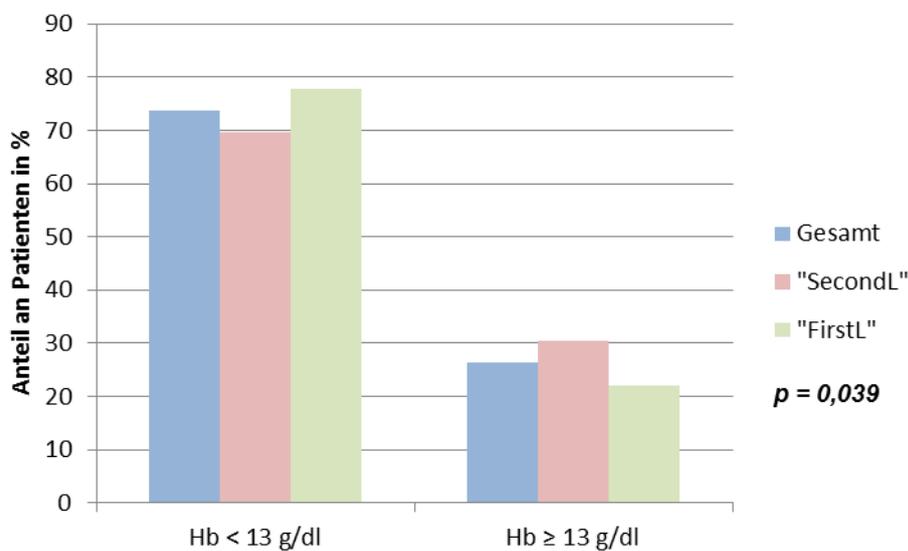


Abbildung 8: Hämoglobin vor Beginn der ersten Palliativtherapie

- Kreatinin

Bei 440 Patienten wurde vor Beginn der First-line Therapie der Serumkreatininwert bestimmt. Die gemessenen Werte weisen in den zwei untersuchten Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf ($p=0,852$). Insgesamt lag nur bei einem sehr geringen Anteil aller Patienten (30/440, 6,8%) ein erhöhter Serumkreatininwert vor. Die ermittelten Werte sind in **Abbildung 9** zusammengefasst.

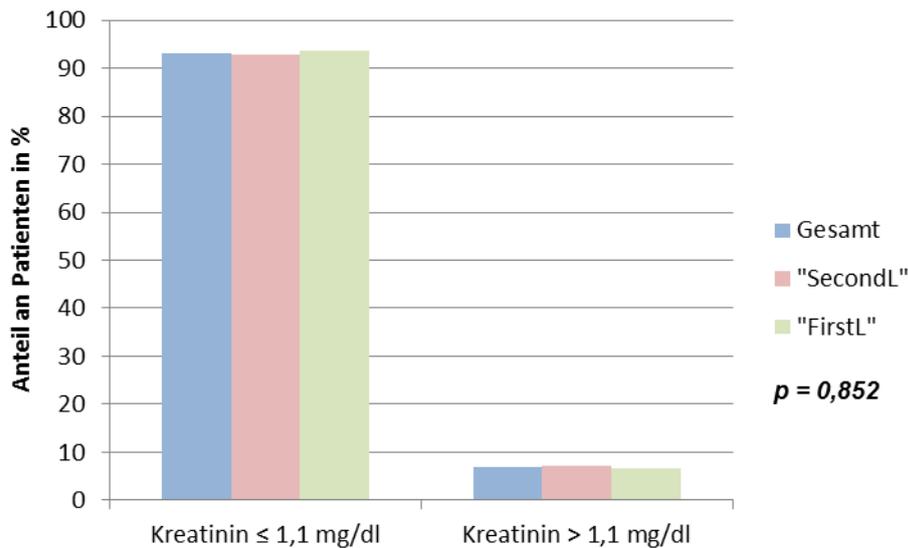


Abbildung 9: Serumkreatininwert vor Beginn der Palliativtherapie

- Gesamtbilirubin

Ebenfalls vor Beginn der First-line Therapie wurde bei 416 Patienten das Gesamtbilirubin im Serum ermittelt. Bei 15,4% (64/416 Patienten) zeigte sich ein erhöhtes Bilirubin. Es wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen der „SecondL“- und „FirstL“- Gruppe gefunden ($p=0,589$). 14,4% (31 Patienten) der „SecondL“- und 16,4% (33 Patienten) der „FirstL“- Gruppe wiesen erhöhte Gesamtbilirubinwerte vor Beginn der Palliativtherapie auf. Die Werte sind in **Abbildung 10** dargestellt.

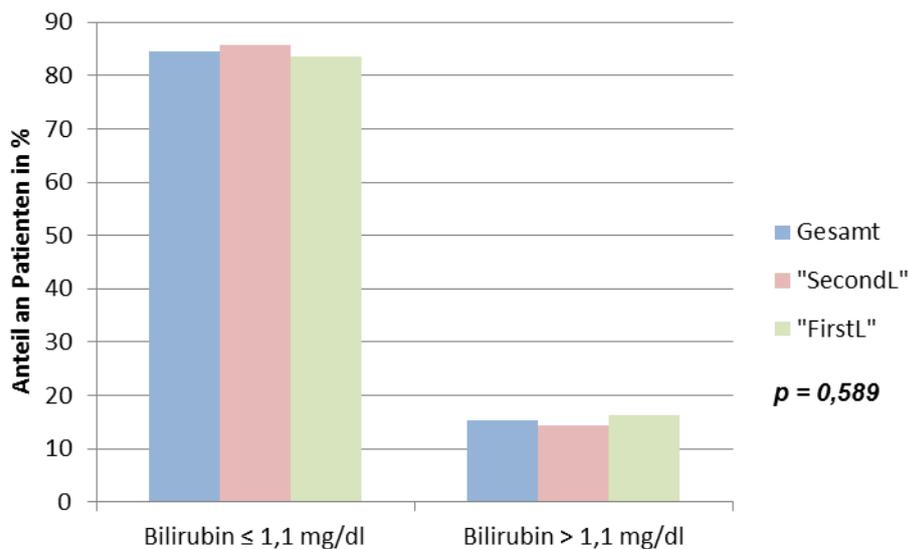


Abbildung 10: Gesamtbilirubin vor Beginn der Palliativtherapie

Die untersuchten Faktoren zu den klinischen Maßnahmen und Diagnostik sind zur Übersicht mit den entsprechenden Signifikanzwerten in **Tabelle 18** zusammengefasst.

Tabelle 18: Unterschiede bei klinischen Maßnahmen und Diagnostik je nach Therapieanzahl

klin. Maßnahmen/Diagn.		n (gesamt)	“SecondL” (Anteil in %)	“FirstL” (Anteil in %)	Signifikanz
Operation in der Krankengeschichte		195	41,4	32,8	<i>p=0,046*</i>
Operationsansatz palliativ - kurativ		26 - 183	14,7 - 85,3	13,5 - 86,5	<i>p=0,825**</i>
R-Status R0 - R1/R2		98 - 58	63 - 37	62,5 - 37,5	<i>p=0,945**</i>
CA 19-9 ≤37- 37-1000- >1000	bei ED	95-130-158	24- 27,7- 38,2	25,7- 29,6- 44,7	<i>p=0,231**</i>
	vor 1stL	78-162-193	17,2- 39,2- 43,1	18,9- 35,3- 45,8	<i>p=0,696**</i>
Karnofsky-Index 100-90 - ≤80	bei ED	162 - 185	54,4 - 45,6	39,3 - 60,7	<i>p=0,005**</i>
	vor 1stL	178 - 263	51,8 - 48,2	28,4 - 71,6	<i>p<0,001**</i>
AST <39 - ≥39	vor 1stL	320 - 114	77,6 - 22,8	69,7 - 30,3	<i>p=0,064*</i>
ALT <42 - ≥42		298 - 129	73,1 - 26,9	66,3 - 33,7	<i>p=0,141*</i>
Hämoglobin <13 - ≥13		354 - 127	69,5 - 30,5	77,9 - 22,1	<i>p=0,039*</i>
Kreatinin ≤1,1 - >1,1		410 - 30	92,9 - 7,1	93,5 - 6,5	<i>p=0,852*</i>
Gesamtbilirubin ≤1,1 - >1,1		352 - 64	85,6 - 14,4	83,4 - 16,4	<i>p=0,589*</i>
*ermittelt mit dem Exakten Test nach Fisher **ermittelt mit Chi-Quadrat-Test					

4.2.4 Behandlungscharakteristika

Studienteilnahme

Alle eingeschlossenen 521 Patienten erhielten im Laufe ihrer Erkrankung eine palliative Therapie. 80,6% (420 Patienten) nahmen dabei im Laufe der First-line bzw. Second-line Therapie an einer Studie teil. 19,4% (101 Patienten) waren zu keinem dieser Zeitpunkte Studienpatienten. Die First-line Therapie wurde in 71,5% der Fälle (366 von 512 Patienten) im Rahmen einer Studie durchgeführt, 28,5% der Patienten erhielten eine nicht Studien gebundene First-line Therapie. Bei 9 Patienten gab es diesbezüglich keine Angaben.

280 Erkrankte bekamen eine weiterführende Therapie im Sinne einer Second-line Therapie, davon 44% (122/277) im Rahmen einer Studie. Insgesamt nahmen 86,1% (241/280) aller Second-line Patienten in ihrer Behandlungslaufbahn an einer Studie teil. Beim Vergleich der Anzahl erhaltener Therapien in Bezug auf ihre Studienteilnahme konnte ein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden ($p=0,001$). Patienten, die im Laufe ihrer Therapie mindestens eine Second-line Therapie erhielten, nahmen signifikant häufiger an einer Studie teil als Patienten, bei welchen die Therapie nach der First-line endete. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 19** dargestellt.

Tabelle 19: Studienteilnahme und Therapieanzahl

Studienteilnahme	n (gesamt)	„SecondL“	„FirstL“	Signifikanz*
ja	420	241 (86,1%)	179 (74,3%)	
nein	101	39 (13,9%)	62 (25,7%)	
Gesamt	521	280	241	$p=0,001$
*ermittelt mit Chi-Quadrat-Test				

Therapiedauer

Die mediane Dauer der First-line Therapie lag bei 3,9 Monate. Die kürzeste Dauer betrug 0,07, die längste 39,1 Monate. Dabei lagen für 490 Patienten entsprechende Daten vor. Second-line Therapien dauerten im Median 2,5 Monate (0,03-37,03 Monate). Bei 275 Patienten lagen diesbezüglich Daten vor.

Patienten der „SecondL“-Gruppe bekamen häufiger eine First-line Therapie von langer Dauer (>3,9 Monate), als Patienten, bei denen die Therapie bereits nach der First-line Therapie sistierte. Diese Ergebnisse sind signifikant ($p<0,001$), sie sind in **Tabelle 20** aufgeführt.

Tabelle 20: Therapiedauer und –anzahl

Therapiedauer	n (gesamt)	„SecondL“	„FirstL“	Signifikanz*
≤3,9 Monate	244	111 (41%)	133 (61,9%)	
>3,9 Monate	242	160 (59%)	82 (38,1%)	
Gesamt	486	271	215	$p<0,001$
*ermittelt mit Chi-Quadrat-Test				

First-line Therapie

Die verwendeten First-line Therapien waren eine Gemcitabin- Monotherapie in 43,6% der Fälle (224/514 Patienten), GFFC (Gemcitabin/5-Fluorouracil/Folinsäure/Cisplatin; 20,2%, 104/514 Patienten), weitere Gemcitabin- Kombinationen (27,4%, 141/514 Patienten), OFF (Oxaliplatin, 5-Fluorouracil/Folinsäure; 5,1%, 26/514 Patienten), FF (5-Fluorouracil/Folinsäure; 1,6%, 8/514 Patienten) und weitere, unter dem Begriff „sonstige“ zusammengefasst (2,1%, 11/514 Patienten).

Vergleicht man die verwendeten First-line Medikationen in den Gruppen „SecondL“ und „FirstL“ kommt es zu keinem signifikanten Unterschied ($p=0,226$). **Tabelle 21** fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 21: verwendete First-line Regime und Therapieanzahl

FL-Mediaktion	n (gesamt)	“SecondL”	“FirstL”	Signifikanz*
Gemcitabin-Monoth.	224	113 (40,9%)	111 (46,6%)	
GFFC	104	62 (22,5%)	42 (17,6%)	
weitere Gem.-Kombith.	141	81 (29,3%)	60 (25,2%)	
OFF	26	10 (3,6%)	16 (6,7%)	
FF	8	3 (1,1%)	5 (2,1%)	
sonstige	11	7 (2,5%)	4 (1,7%)	
Gesamt	514	276	238	$p=0,226$

*ermittelt mit Chi-Quadrat-Test

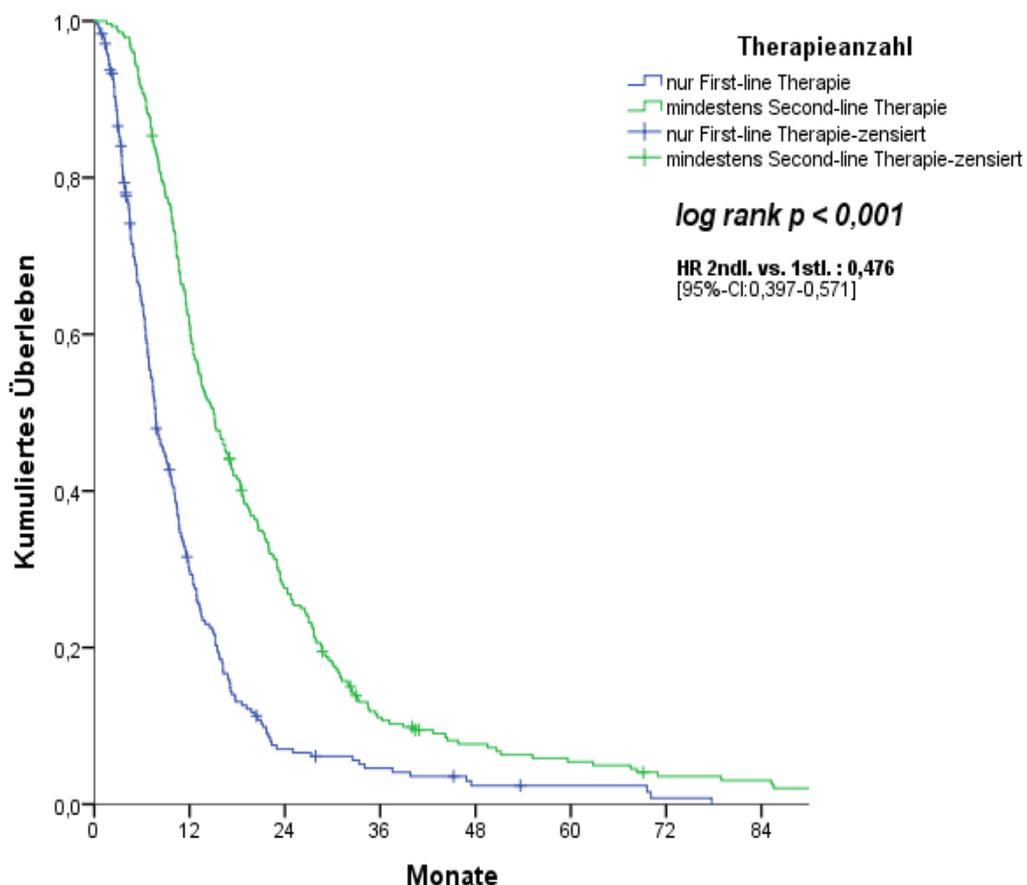
Second-line Therapie

Die verwendeten Second-line Therapien waren eine Gemcitabin- Monotherapie in 14% der Fälle (39/278 Patienten), Platin-haltige Kombinationen OFF (Oxaliplatin/5-FU/Folinsäure, CapOx (Capecitabin/Oxaliplatin), GFFC (Gemcitabin/5-FU/Folinsäure/Cisplatin), GemOx (Gemcitabin/Oxaliplatin) in 45,7% der Fälle (127/278 Patienten), Taxane (19,8%, 55/278 Patienten), weitere Gemcitabin-Kombinationen (5%, 14/278 Patienten) und sonstige (15,5%, 43/278 Patienten), welche das Therapieregime 5-FU/Folinsäure einschließt (8,3%, 23/278 Patienten).

4.3 Überlebensdaten

4.3.1 Allgemeine Daten

Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung (OS1) betrug 11,5 Monate (95%-CI:10,7-12,3). Die kürzeste Überlebensdauer lag bei 0,3 Monaten, die längste bei 160,6 Monaten (\approx 13,4 Jahre). Betrachtete man die beiden Patientengruppen „SecondL“ und „FirstL“ getrennt, kann ein signifikanter Unterschied bezüglich des OS1 zugunsten der „SecondL“- Gruppe festgestellt werden ($p < 0,001$). Patienten, die ausschließlich eine First-line-Therapie erhielten, hatten ein medianes OS1 von 7,7 Monaten (95%-CI:6,6-8,8). Bei Patienten der „SecondL“-Gruppe lag dieses mit 15,0 Monaten (95%-CI:13,1-17,0) bei etwa dem Doppelten. **Abbildung 11** zeigt die Überlebenskurven je nach Anzahl erhaltener Therapien. (n=521)



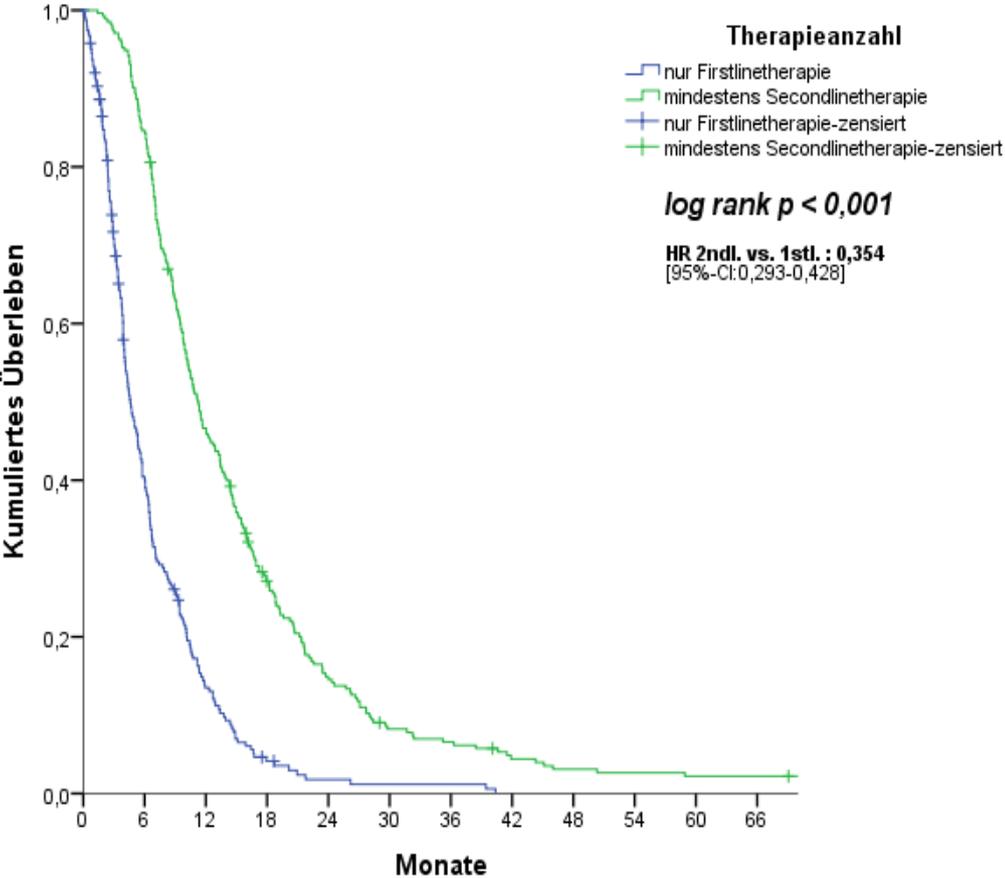
Number at risk									OS in Monaten [95%-CI]
mind. Second-line:	280	171	75	28	17	12	7	6	15,0 [13,1-17]
nur First-line:	241	66	15	9	4	3	1	0	7,7 [6,6-8,8]

Abbildung 11: OS1, je nach Therapieanzahl

Da nicht alle Patienten von vornherein eine palliative Therapie erhielten, sondern bei einigen zuerst ein kurativer Ansatz bestand, wurde zusätzlich das mediane Überleben vor dem tatsächlichen Beginn der ersten palliativen Therapie ermittelt (OS2).

Ab diesem Zeitpunkt lag das mediane Überleben bei 8,1 Monaten (95%-CI:7,2-9,1).

Bei der getrennten Betrachtung des OS2, je nach Anzahl an erhaltenden Therapien („SecondL“ vs. „FirstL“), konnte wie zuvor beim Gesamtüberleben ein signifikanter Unterschied zugunsten der „SecondL“- Gruppe festgestellt werden ($p < 0,001$). Das mediane Überleben dieser Gruppe lag bei 11,2 Monaten (95%-CI:9,9-12,5). Patienten der Gruppe „FirstL“ überlebten im Durchschnitt nur 4,6 Monate (95%-CI:3,8-5,4). Die Ergebnisse sind in **Abbildung 12** graphisch dargestellt. (n=512)



	Number at risk											OS in Monaten [95%-CI]	
nur First-line:	239	90	29	8	3	2	2	0	0	0	0	0	4,6 [3,8-5,4]
mind. Second-l.:	273	231	126	69	37	20	16	10	7	6	5	5	11,2 [9,9-12,5]

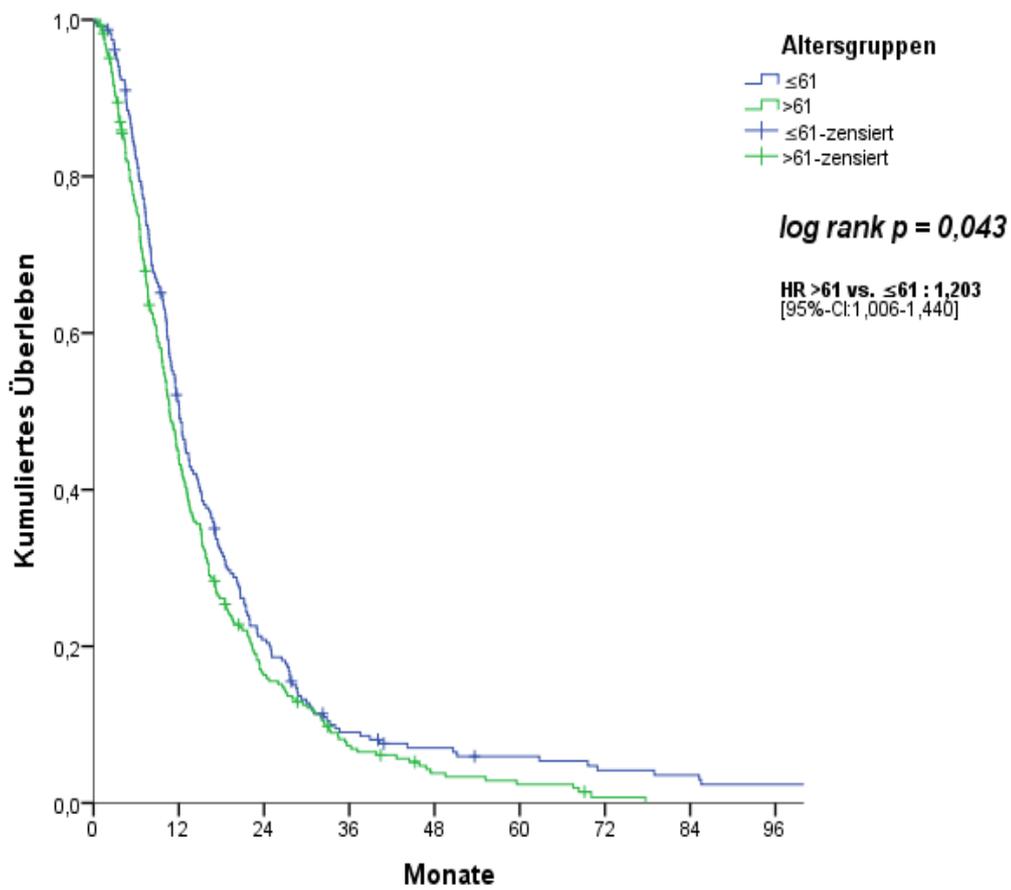
Abbildung 12: OS2, je nach Therapieanzahl

Im Anschluss wurde das mediane Überleben ab Second-line Therapie bestimmt (OS3). Dieses lag bei 5,1 Monaten (95%-CI:4,2-6,1).

Des Weiteren interessierte der Einfluss des Alters bei Erstdiagnose (≤ 61 Jahre vs. > 61 Jahre) und des Geschlechts auf das Überleben ab First- und Second-line Therapie (OS2, OS3), sowie auf das Überleben ab Erstdiagnose (OS1).

Die OS2- sowie OS3-Zeiten wurden durch das Alter bei Erstdiagnose nicht signifikant beeinflusst (OS2:12,5 vs. 10,4, $p=0,177$; OS3:5,4 vs. 4,3, $p=0,229$). Beim Gesamtüberleben zeigten sich jedoch signifikante Unterschiede. Patienten bis 61 Jahre wiesen ein OS1 von 12,1 Monaten (95%-CI:10,9-13,3) auf. Ältere hatten eine signifikant kürzere mediane Überlebenszeit von 10,7 Monaten (95%-CI:9,5-11,9), $p=0,043$ (siehe **Abbildung 13**). (n=521)

Bezüglich des Geschlechtes zeigte sich bei keiner der drei Überlebenszeiten ein signifikanter Einfluss (m vs. w- OS1:11,0 Monate vs. 11,5 Monate, $p=0,191$; OS2:10,6 vs. 11,7, $p=0,178$; OS3:4,4 vs. 6,4 Monate, $p=0,115$).



Number at risk										OS in Monaten [95%-CI]
≤ 61:	235	116	47	19	13	10	7	6	4	12,1 [10,9-13,3]
> 61:	286	121	43	18	8	5	1	0	0	10,7 [9,5-11,9]

Abbildung 13: OS1 der „SecondL“-Gruppe, je nach *Alter* (≤61 vs. >61 Jahre)

4.4 Potentielle Einflussfaktoren auf die Überlebenszeiten der „SecondL“-Patienten

280 der 521 Patienten wurden im Verlauf ihrer Pankreaskarzinomtherapie mit mindestens zwei Therapielinien behandelt. Die folgenden Berechnungen beziehen sich ausschließlich auf Patientendaten, bei denen dieses Kriterium erfüllt ist. Der folgende Abschnitt behandelt somit lediglich die Patientengruppe „SecondL“. Bei fehlenden Informationen wurden die Berechnungen jeweils nur mit der Patientenzahl durchgeführt, zu der auch tatsächlich Angaben vorlagen.

Die spezifischen OS2 und OS3 Werte, je nach untersuchtem Einflussfaktor sind zur besseren Übersicht in den **Tabellen 22 und 23** zusammengefasst.

4.4.1 Risikofaktoren

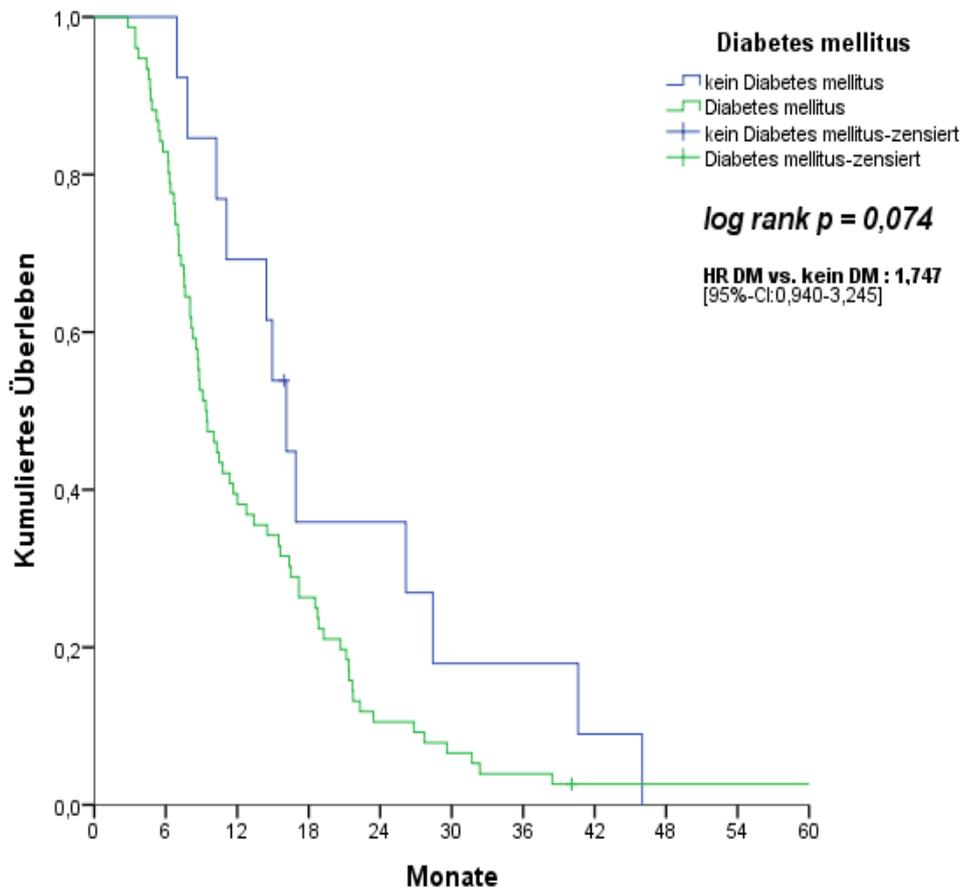
Raucherstatus

Rauchende Patienten zeigten ein medianes Überleben ab First-line Therapie (OS2) von 11,1 Monaten (95%-CI:9,1-13,2). Patienten unter denselben Behandlungsbedingungen, die jedoch nicht rauchten, wiesen ein OS2 von 15 Monaten auf (95%-CI:11,9-18,1). Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,286$). Auch das Überleben ab Second-line Therapie (OS3) sowie ab Erstdiagnose (OS1) wurde nicht signifikant durch diesen Risikofaktor beeinflusst ($p=0,210$ bzw. $p=0,305$).

Diabetes mellitus

Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht an Diabetes mellitus erkrankt waren, wiesen ein medianes Überleben ab First-line Therapie (OS2) von 16,1 Monaten (95%-CI:13,4-18,9) auf. Bei Vorliegen des Risikofaktors war das OS2 auf 9,4 Monate (95%-CI:7,7-11) reduziert. Die Ergebnisse liegen knapp oberhalb des Signifikanzniveaus, $p=0,074$ (siehe **Abbildung 14**).

Im Überleben ab Second-line (OS3) sowie beim Gesamtüberleben der Patienten (OS1) war der Einfluss eines Diabetes mellitus statistisch nicht signifikant, jedoch gab es auch hier zahlenmäßig deutliche Unterschiede. Patienten ohne diese Vorerkrankung wiesen ein Überleben ab Second-line Therapie von 6,9 Monaten, mit Risikofaktor von 3,9 Monaten auf ($p=0,298$). Das Gesamtüberleben (OS1) lag bei 27,6 Monaten (95%-CI:10,8-44,4). Es war nicht einmal halb so lang bei Patienten, welche bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an einem Diabetes mellitus erkrankt waren. Bei ihnen lag dieses bei 12,7 Monaten (95%-CI:8,7-16,7). Der Unterschied ist jedoch ebenfalls statistisch nicht signifikant ($p=0,116$). ($n=89$)



Number at risk											OS in Monaten [95%-CI]	
kein Diabetes	13	13	9	4	4	2	2	1	0	0	0	16,1 [13,4-18,9]
Diabetes	76	63	30	20	8	5	3	1	1	1	1	9,4 [7,7-1]

Abbildung 14: OS2 der „SecondL“-Gruppe, je nach Risikofaktor *Diabetes mellitus*

Chronische Pankreatitis

Eine chronische Pankreatitis in der Vorgeschichte hatte weder einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben ab First-line Therapie der Patienten ($p=0,783$), noch auf das Überleben ab Second-line oder das Gesamtüberleben ($p=0,742$ bzw. $p=0,197$).

Betroffene, die zusätzlich zu ihrem Pankreaskarzinom eine chronische Pankreatitis in ihrer Anamnese aufwiesen, hatten zwar ein etwas längeres medianes OS2 und OS1 als Patienten ohne diesen Risikofaktor, jedoch ohne statistisch signifikanten Wert. Das OS2 lag bei 13,4 Monaten mit, bzw. 10,6 Monaten ohne verzeichnete Erkrankung, das OS1 bei 18,2 bzw. 13,4 Monaten. Noch geringer war der Einfluss auf das OS3. Mit

Vorerkrankung lag das Überleben ab Second-line bei 5,4 Monaten, ohne diese bei 6,4 Monaten ($p=0,742$).

Familiäre Prädisposition

Bezüglich des Risikofaktors *Familiäre Prädisposition* lag kein signifikanter Unterschied im medianen Überleben ab First-line Therapie (OS2) der Patienten vor ($p=0,506$). Bei Vorliegen einer Prädisposition lag es bei 10,5 Monaten (95%-CI:6,8-14,3). Ohne diesen Risikofaktor betrug das OS2 10,4 Monate (95%-CI:7,5-13,2). Auch die Werte des OS3 (Überleben ab Second-line Therapie), sowie des Gesamtüberlebens (OS1) unterschieden sich nicht signifikant. OS3 mit familiärer Prädisposition: 3,9 Monate, OS3 ohne Prädisposition: 6,1 Monate, $p=0,618$; OS1 mit familiärer Prädisposition: 13,1 Monate, OS1 ohne Prädisposition: 18,4 Monate, $p=0,154$.

Fettleibigkeit und Untergewicht

Normalgewichtige Patienten mit einem BMI zwischen 18,5 und 24,99, wiesen ein OS2 von 10,8 Monaten (95%-CI:9,4-12,3) auf. Ein BMI außerhalb dieses Normbereiches hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten. OS2 BMI ≥ 25 : 11,4 Monate, OS2 BMI $< 18,5$: 13,4 Monate, $p=0,867$.

Ähnlich waren die Ergebnisse des OS3, sowie des OS1. OS3 normaler BMI: 5,3 Monate, OS3 BMI > 25 : 4,7 Monate, OS3 BMI $< 18,5$: 6,2 Monate, $p=0,989$. OS1 normaler BMI: 15,0 Monate, OS1 BMI > 25 : 15,3 Monate, OS1 BMI $< 18,5$: 15,3 Monate, $p=0,560$

Auch der Vergleich des OS2 von Patienten mit einem BMI $< 18,5$ mit dem Überleben der Normal- bzw. Übergewichtigen zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,635$). Untergewichtige Patienten lebten im Median noch 13,4 Monate nach Beginn der First-line Therapie (95%-CI:7,3-19,4), die Gruppe der Normal- und Übergewichtigen wies ein OS2 von 10,9 Monaten auf (95%-CI:9,5-12,3).

4.4.2 Tumorcharakteristika

Tumorhistologie

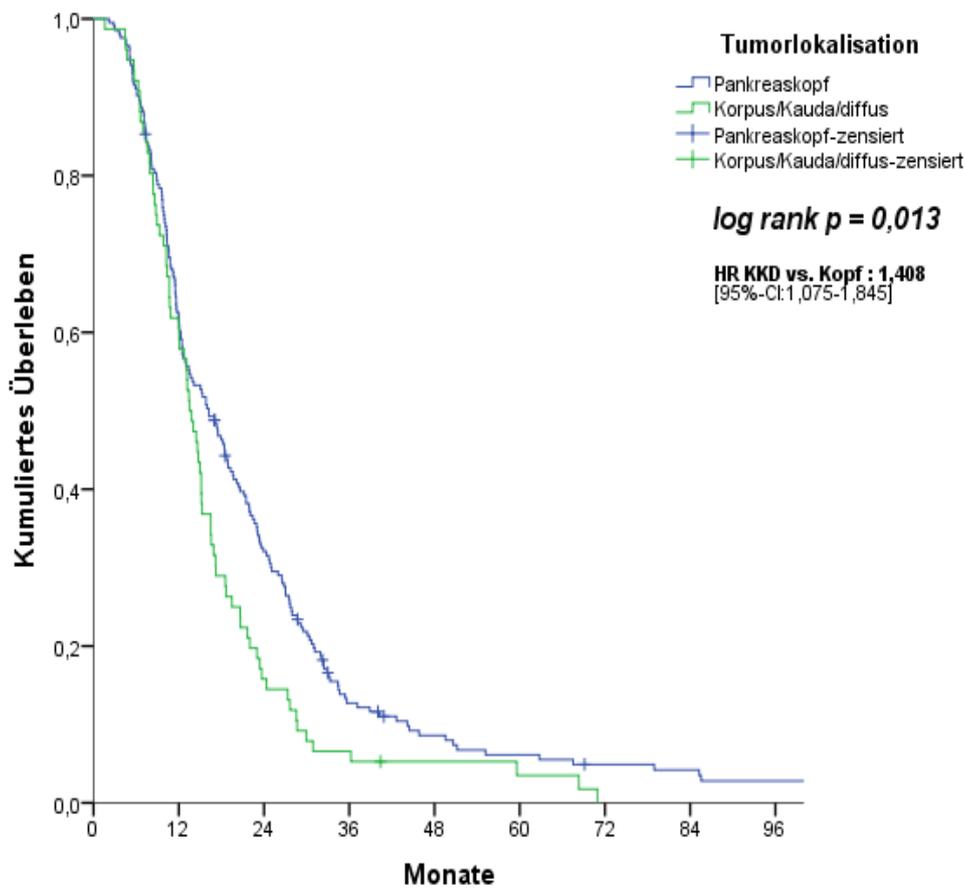
Es wurde das mediane Überleben ab First-line (OS2), das Überleben ab Second-line Therapie (OS3) sowie das Gesamtüberleben (OS1) je nach Tumorhistologie (duktal versus alle anderen Arten von Adenokarziomen) berechnet.

Patienten mit duktalem Adenokarzinom wiesen ein OS2 von 13,4 Monaten (95%-CI:11,5-15,3) auf. Patienten, die an einer anderen histologischen Subgruppe des Adenokarzinoms erkrankt waren, zeigten ein OS2 von 10,9 Monaten (95%-CI:1,8-20). Das OS3 lag bei 5,4 bzw 7,4 Monaten (duktal vs. andere), das OS1 bei 17,4 bzw. 17,1 Monaten. Diese Unterschiede sind nicht signifikant ($p=0,178$ bzw. $p=0,083$, $p=0,806$).

Tumorlokalisation

Die Tumorlokalisation hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ab First- bzw. Second-line Therapie. Bei Lokalisation im Kopfbereich überlebten die Patienten im Median 11,4 bzw. 5,1 Monate, saß es an anderer Stelle oder war diffus über das ganze Pankreas verteilt überlebten sie 10,5 bzw. 5,4 Monate; $p(\text{OS2})=0,372$, $p(\text{OS3})=0,510$.

Signifikant jedoch ist der Unterschied im medianen Gesamtüberleben. Bei Patienten mit einer Tumorlokalisation im Pankreaskopf, betrug dieses 16,2 Monate (95%-CI:12,9-19,5). Patienten, bei denen der Tumor im Pankreaskorpus, -schwanz oder diffus lokalisiert war, lag es bei lediglich 13,5 Monaten (95%-CI:11,9-15,1), $p=0,013$. Die Überlebenskurven ab ED sind in **Abbildung 15** graphisch dargestellt. (n=280)



Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	OS in Monaten [95%-CI]
Pankreaskopf:	204	125	63	23	14	10	7	6	4	16,2 [12,9-19,5]
Korpus/Kauda/diff.:	76	46	12	5	3	2	0	0	0	13,5 [11,9-15,1]

Abbildung 15: OS1 der „SecondL“-Gruppe, je nach *Tumorlokalisation*

Tumorstadium

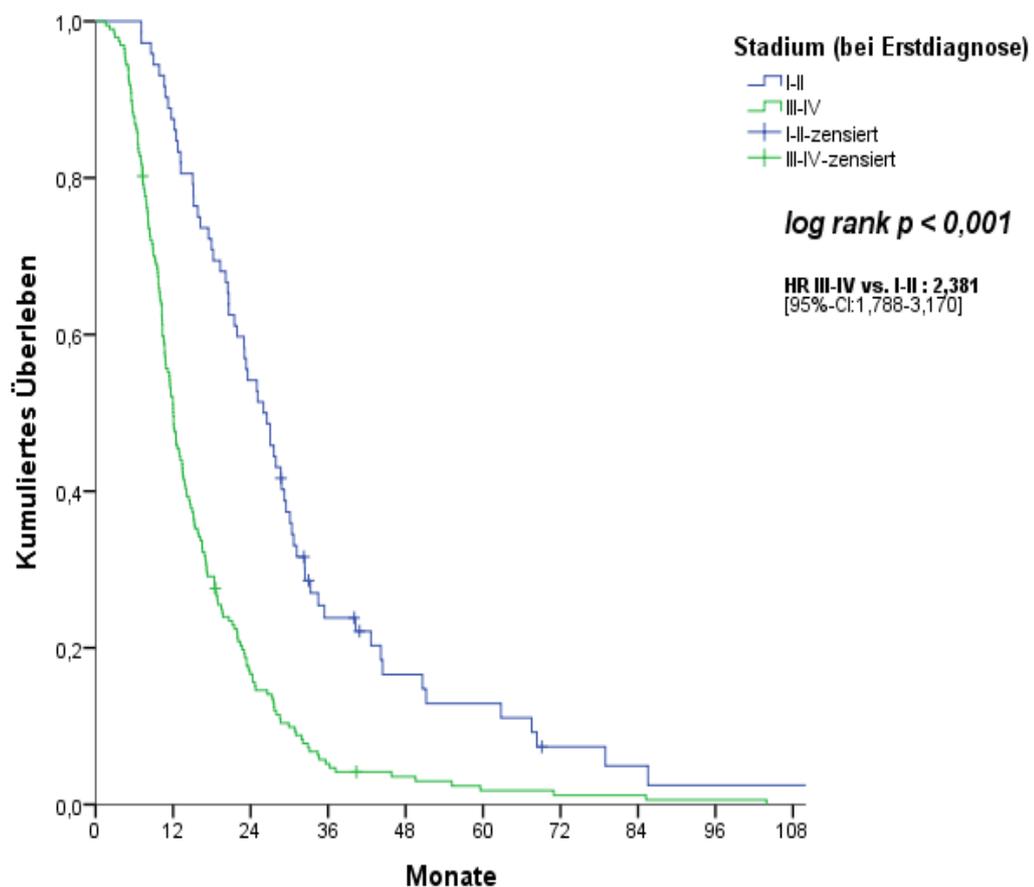
Es wurde der Einfluss des Tumorstadiums auf das Überleben ab First- und Second-line Therapie (OS2 und OS3) betrachtet. Da nach Diagnosestellung nicht alle Patienten sofort eine palliative Therapie erhielten, sondern zum Teil erst ein kurativer Ansatz bestand, wurde zum besseren Vergleich für diese Berechnung die Stadienverteilung zu Beginn der ersten Palliativtherapie verwendet. Die Ermittlung dieser Daten war bei 267 Patienten möglich. 195 Patienten (73%) wiesen ein Stadium IV auf, 72 Patienten (27%) ein Stadium III.

Patienten, bei welchen sich der Tumor vor Beginn der Palliativtherapie im Stadium III befand, wiesen ein OS2 von 13,4 Monaten (95%-CI:9,6-17,3) auf. Bei einem

Tumorstadium IV lag dieses bei 10,7 Monaten (95%-CI:9,6-11,8). Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p=0,117$).

Auch das OS3 zeigte keine signifikanten Unterschiede je nach Tumorstadium vor Beginn der Palliativtherapie. OS3 III: 5,1 Monate, OS3 IV: 5,3 Monate, $p=0,696$.

Des Weiteren interessierte der Einfluss der Tumorstadien bei ED auf das OS1. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede, $p<0,001$. Lag ein frühes Stadium vor, betrug das OS1 26 Monate (95%-CI:21,6-30,4) und war somit mehr als doppelt so lang als bei einem späten Stadium (OS1 12,1 Monate, 95%-CI:10,9-13,2). **Abbildung 16** fasst die Ergebnisse zusammen. ($n=269$)

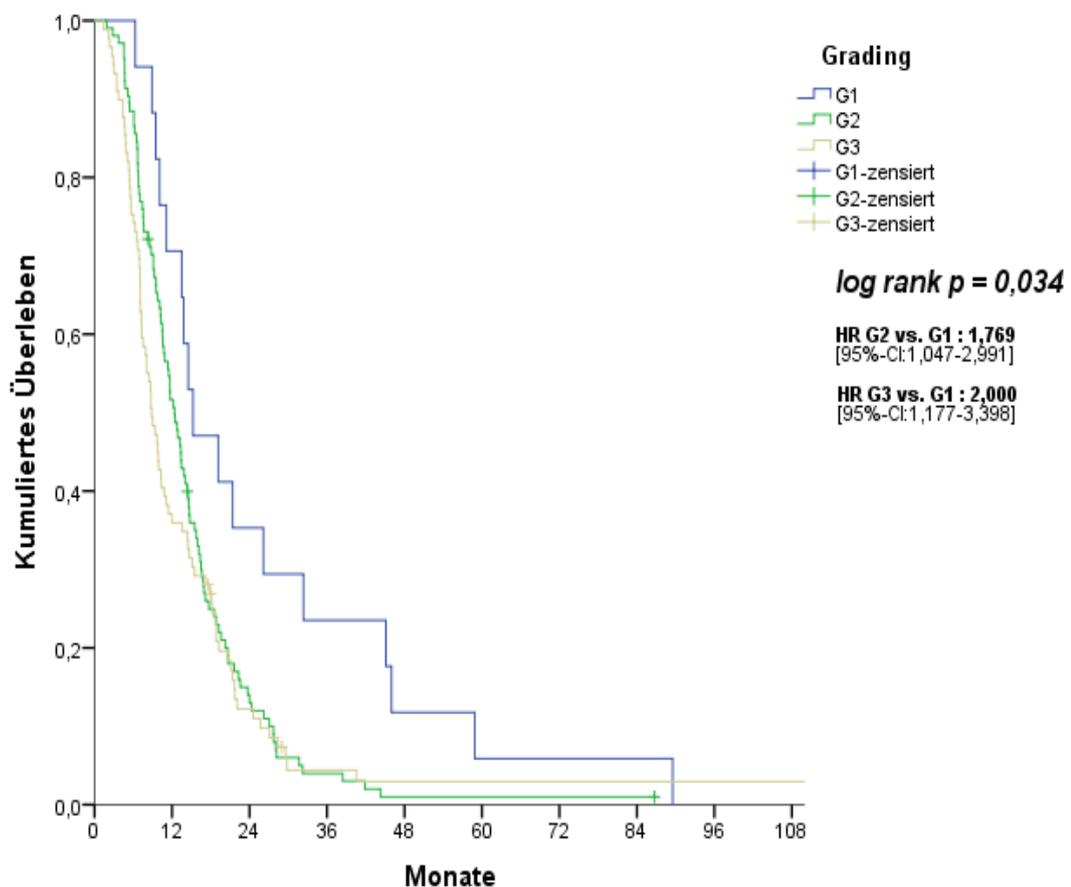


Number at risk											OS in Monaten [95%-CI]
Stadium I-II:	72	63	39	15	9	7	3	2	1	1	26 [21,6-30,4]
Stadium III-IV:	197	99	32	10	6	3	2	2	1	0	12,1 [10,9-13,2]

Abbildung 16: OS1 der „SecondL“-Gruppe, je nach *Stadium bei ED*

Tumorgrading

Je nach Differenzierungsgrad des bestehenden Pankreaskarzinoms variierte das mediane Überleben ab First-line Therapie der Erkrankten signifikant ($p=0,034$). Bestand ein guter Differenzierungsgrad (G1) lag das OS2 der Erkrankten bei 15,2 Monaten (95%-CI:8-22,5). Bei mäßigem Differenzierungsgrad (G2) war das OS2 auf 12,4 Monate (95%-CI:10,6-14,2) verkürzt. Lag ein schlechter Differenzierungsgrad vor (G3), wiesen die Erkrankten ein OS2 von lediglich 8,8 Monaten (95%-CI:7,1-10,6) auf. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 17** graphisch dargestellt. (n=210)



	Number at risk										OS in Monaten [95%-CI]
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	
G1	17	12	6	4	2	1	1	1	0	0	15,2 [8-22,5]
G2	104	53	13	4	1	1	1	1	0	0	12,4 [10,6-14,2]
G3	89	33	10	3	2	2	2	2	2	2	8,8 [7,1-10,6]

Abbildung 17: OS2 der „SecondL“-Gruppe, je nach *Tumorgrading*

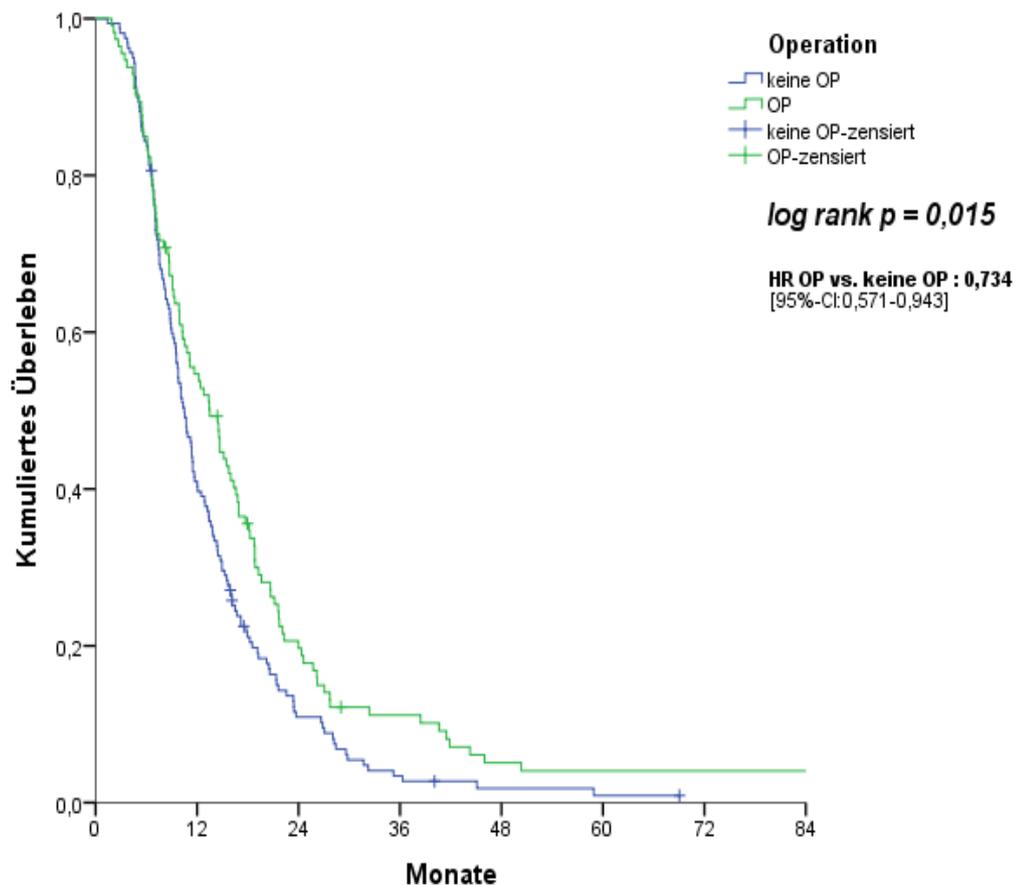
Das OS3 wurde durch das Tumorgrading nicht signifikant beeinflusst. OS3 G1: 6,4 Monate, OS3 G2: 6,6 Monate, OS3 G3: 3,9 Monate; $p=0,165$.

4.4.3 Klinische Maßnahmen und Diagnostik

Operation und Behandlungsansatz

Das Überleben ab First-line Therapie von Patienten, die im Rahmen ihrer Pankreaserkrankung eine Operation aufweisen, ist signifikant höher als jenes der Patienten, welche nicht operiert wurden ($p=0,015$). Mit Operation in der Vorgeschichte überlebten die Patienten im Durchschnitt 13,5 Monate (95%-CI:10,5-16,5). Ohne Operation lag das mediane Gesamtüberleben bei 10,5 Monaten (95%-CI:9,3-11,6).

Abbildung 18 zeigt die Überlebenskurven je nach operativer Vorgeschichte. (n=273)



	Number at risk								OS in Monaten [95%-CI]
	0	12	24	36	48	60	72	84	
OP	113	61	21	37	11	4	4	4	13,5 [10,5-16,5]
keine OP	160	65	16	5	2	1	0	0	10,5 [9,3-11,6]

Abbildung 18: OS2 der „SecondL“-Gruppe, je nach *operativer Vorgeschichte*

Ebenfalls signifikant beeinflusst durch eine stattgehabte Operation wurde das OS3 sowie das Gesamtüberleben der Erkrankten ($p=0,009$ bzw. $p<0,001$). Mit OP in der Krankengeschichte lag es bei 6,4 bzw. 23,3, ohne Eingriff bei 4,5 bzw. 11,5 Monaten.

Neben der Operationsdurchführung erwies sich überdies der Behandlungsansatz als signifikanter Einflussfaktor auf das Überleben der Second-line Patienten. Bei Erkrankten, welche eine kurativ intendierte OP in ihrer Krankengeschichte aufwiesen, lag das mediane Überleben ab Einleitung der Second-line Therapie (OS3) bei 6,4 Monaten (95%-CI:4,5-8,3). Bei ausschließlich palliativer Therapie (palliativ intendierte OP bzw. keine OP) war das OS3 auf 4,4 Monate (95%-CI:3,5-5,4) reduziert, ($p=0,008$). Auch das Überleben ab First-line Therapie (OS2), sowie das Gesamtüberleben (OS1) wiesen diesbezüglich signifikante Unterschiede auf. Das OS2 lag bei 14,5 Monaten (95%-CI:12,1-16,9) wurde eine kurativ intendierte OP durchgeführt, ohne eine solche jedoch nur bei 10,3 Monaten (95%-CI:9,2-11,4), $p=0,009$. Das OS1 betrug 26,0 Monate (95%-CI: 22,0-30,0) mit kurativer OP und lediglich 11,5 Monate (95%-CI:10,5-12,5) bei rein palliativer Therapie ($p<0,001$).

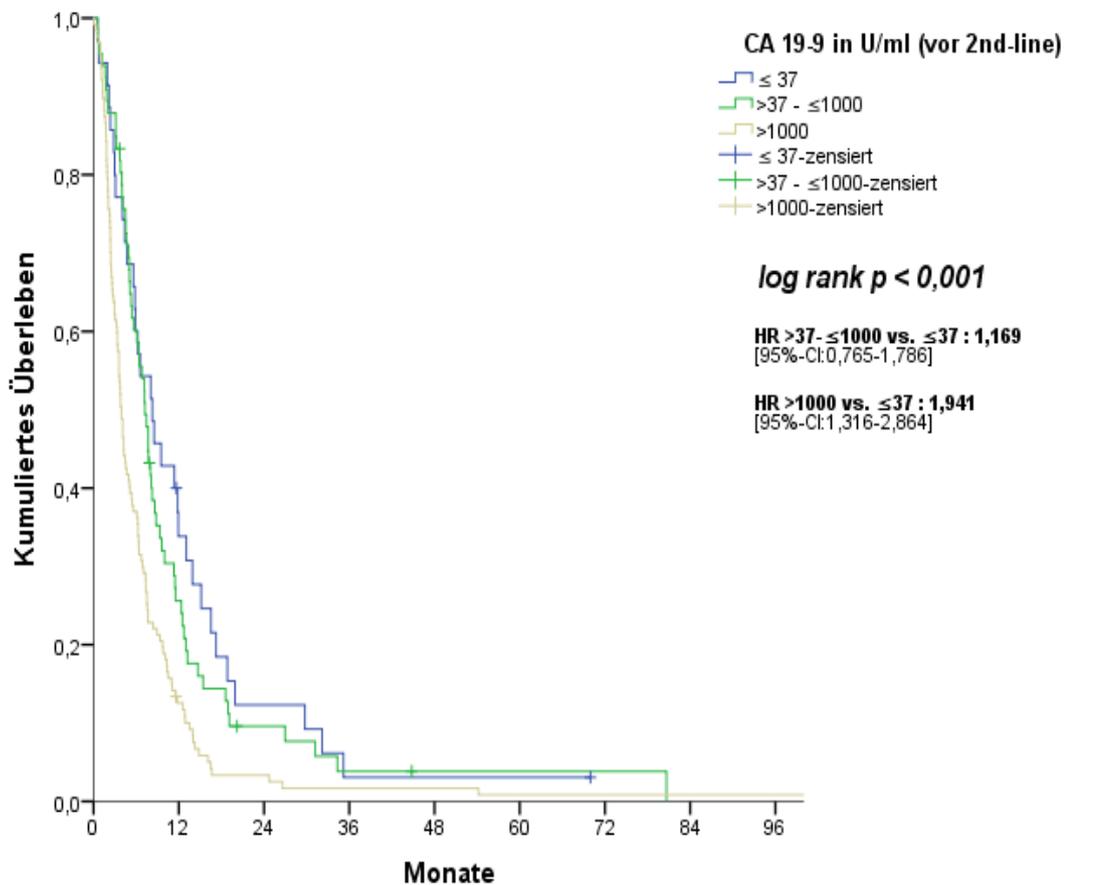
R-Status

Bei 92 Patienten der Gruppe „SecondL“ wurde im Verlauf der Pankreaskarzinomtherapie eine kurative Operation durchgeführt, bei der ein R-Status im Nachhinein ermittelt werden konnte. Das mediane Überleben ab First-line Therapie (OS2) der R0 resezierten Patienten lag bei 15,2 Monaten (95%-CI:12,6-17,7). Wurde der Tumor nicht vollständig entfernt (R1 bzw. R2) war das OS2 um knapp ein Drittel auf 11,1 Monate (95%-CI:4,6-17,6) reduziert. Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,762$). Ebenfalls nicht signifikant und von geringem Unterschied ist das OS3 der Erkrankten. Bei R0-Resektion lag dieses bei 6,9 Monaten, bestanden nach der Resektion weiterhin Tumorreste (R1/R2) betrug das OS3 6,1 Monate, $p=0,825$. Die größte Differenz zeigte sich bezüglich des Gesamtüberlebens (OS1) der Patienten. Nach R0-Resektion lag dieses bei 27,0 Monaten (95%-CI:24,7-29,4), wurden Tumorreste nachgewiesen war das OS1 auf 17,9 Monate (95%-CI:12,0-23,9) reduziert, $p=0,287$.

Tumormarker

Die Höhe des Tumormarkers CA 19-9 vor Beginn der Second-line Therapie hatte einen signifikanten Einfluss auf das OS3 ($p<0,001$). War der Wert zu Beginn im Normbereich, das heißt ≤ 37 U/ml, so lag das OS3 der Patienten bei 8,3 Monaten (95%-CI:4,5-12,1). Bei einem CA 19-9 Wert zwischen >37 U/ml und 1000 U/ml war es auf 7,2 Monate (95%-CI:5,8-8,7) verkürzt. Lagen sehr stark erhöhte Werte des Tumormarkers (>1000

U/ml) zu Beginn der Second-line Therapie vor, war das mediane Überleben der betroffenen Patienten ab diesem Zeitpunkt um mehr als ein Drittel im Vergleich zum OS3 bei Normwerten erniedrigt. Es lag in dieser Gruppe bei lediglich 5,4 Monate (95%-CI:4,4-6,4). Die Ergebnisse sind in **Abbildung 19** graphisch dargestellt. (n=228)



Number at risk											OS in Monaten [95%-CI]
≤37 U/ml	35	11	4	1	1	1	0	0	0	0	8,3 [4,5-12,1]
37- ≤1000 U/ml	66	16	5	2	1	1	1	0	0		7,2 [5,8-8,7]
>1000 U/ml	127	15	4	2	2	1	1	1	1	1	5,4 [4,4-6,4]

Abbildung 19: OS3, je nach Höhe des Tumormarkers CA 19-9 vor 2ndl Therapie

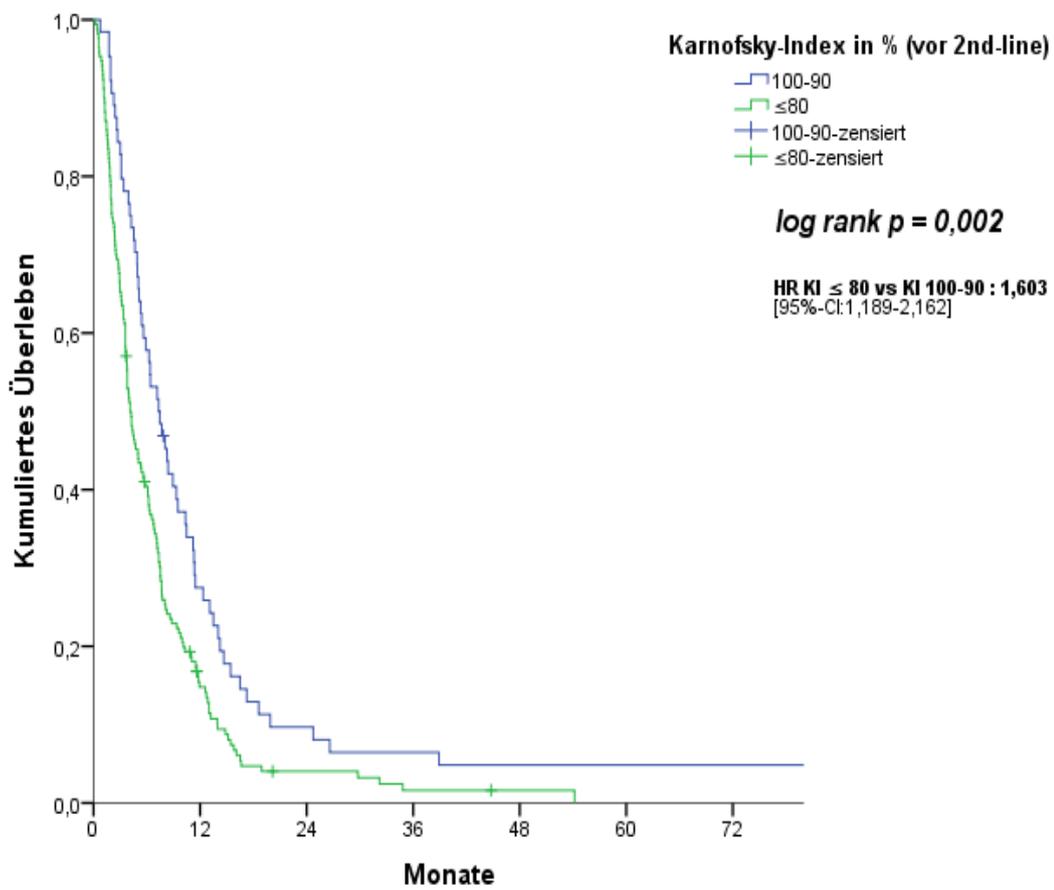
Ebenfalls von statistischer Signifikanz erwies sich die Höhe des CA 19-9 Wertes bei Diagnosestellung. Sowohl das Gesamtüberleben (OS1), als auch das Überleben ab First-line (OS2) und Second-line Therapie (OS3) zeigten hierbei signifikante Unterschiede. Waren die gemessenen Werte im Normbereich, lag das OS1 der Patienten bei 25,0 Monaten (95%-CI:19,3-30,1). Bei einem CA 19-9 Wert zwischen >37 U/ml und 1000 U/ml war es bereits um ca. 40% auf 15,2 Monate (95%-CI:12,1-18,2) verkürzt. Lagen sehr stark erhöhte Werte (>1000 U/ml) vor, betrug das mediane

Gesamtüberleben lediglich 11,0 Monate (95%-CI:9,0-12,9), $p < 0,001$. Ebenfalls das OS2 wurde signifikant durch die Höhe des CA 19-9 Wertes bei Erstdiagnose beeinflusst. Werte im Normbereich gingen mit einem OS2 von 15,5 Monaten einher. Bei erhöhten Werten sank das OS2 (OS2 CA19-9 37-1000: 11,7; OS2 CA19-9 >1000: 10,1), $p = 0,015$. Ein ähnlicher, jedoch geringer ausgeprägter Trend zeigte sich bezüglich des OS3. Lag der CA 19-9 Wert bei ED im Normbereich, betrug das OS3 6,6 Monate. Erhöhte Werte gingen mit einem reduzierten OS3 einher (OS3 CA19-9 37-1000: 5,4; OS3 CA19-9 >1000: 4,1). Die Ergebnisse lagen mit einem p-Wert von 0,063 knapp oberhalb des Signifikanzniveaus

Ohne signifikanten Einfluss zeigten sich hingegen die CA 19-9 Werte vor Beginn der ersten palliativen Therapie. Bei einem Tumormarker ≤ 37 U/ml vor Beginn der palliativen Therapie betrug das Überleben ab First-line Therapie (OS2) 11,7 Monate (95%-CI:6,0-17,4). Bei CA 19-9 Werten zwischen 37- ≤ 1000 U/ml, lag ein etwas geringeres Überleben, von 10,6 Monaten (95%-CI:8,3-12,8), vor. Bei stark erhöhte Werten, >1000 U/ml, war das mediane Überleben 11,3 Monate (95%-CI:9,8-12,8), $p = 0,873$.

Karnofsky-Index

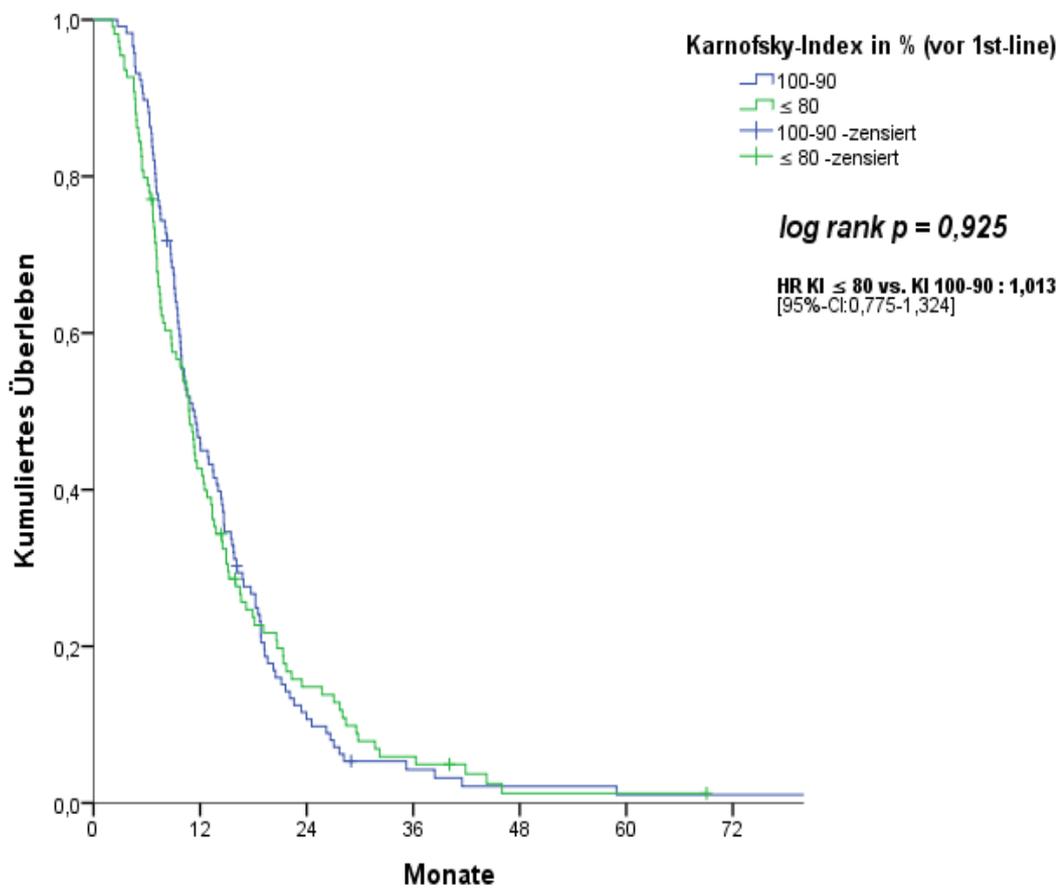
Je nach Allgemeinzustand (AZ) vor Beginn der Second-line Therapie, gemessen als Karnofsky-Index (KI), gab es signifikante Unterschiede im Überleben der Erkrankten ab diesem Zeitpunkt ($p = 0,002$). Patienten in gutem AZ (KI von 90-100%) hatten ein OS3 von 7,3 Monaten (95%-CI:5,4-9,3). Bei einem KI $\leq 80\%$ lag dieses bei nur mehr 4,1 Monaten (95%-CI:3,3-5). Die Überlebenskurven je nach KI vor Beginn der Second-line Therapie sind in **Abbildung 20** veranschaulicht. (n=234)



Number at risk								OS in Monaten [95%-CI]
KI 100-90%	64	17	6	4	3	3	3	7,3 [5,4-9,3]
KI ≤ 80%	170	22	5	2	1	0	0	4,1 [3,3-5,0]

Abbildung 20: OS3, je nach Höhe des *Karnofsky-Indexes vor 2ndl Therapie*

Des Weiteren wurde der KI zu Beginn der ersten palliativen Therapie ermittelt und das OS2 je nach KI bestimmt. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p=0,925$). Erkrankte in gutem AZ (KI 100-90%) wiesen ein OS2 von 11,4 Monaten (95%-CI:9,5-13,2) auf. Bei Patienten mit einem KI von $\leq 80\%$ lag dieses bei 10,8 Monaten (95%-CI:9,4-12,1), siehe **Abbildung 21**. (n=226)



Number at risk								OS in Monaten [95%-CI]
KI 100-90%	117	54	12	4	2	1	1	11,4 [9,5-13,2]
KI ≤ 80%	109	46	15	6	1	1	0	10,8 [9,4-12,1]

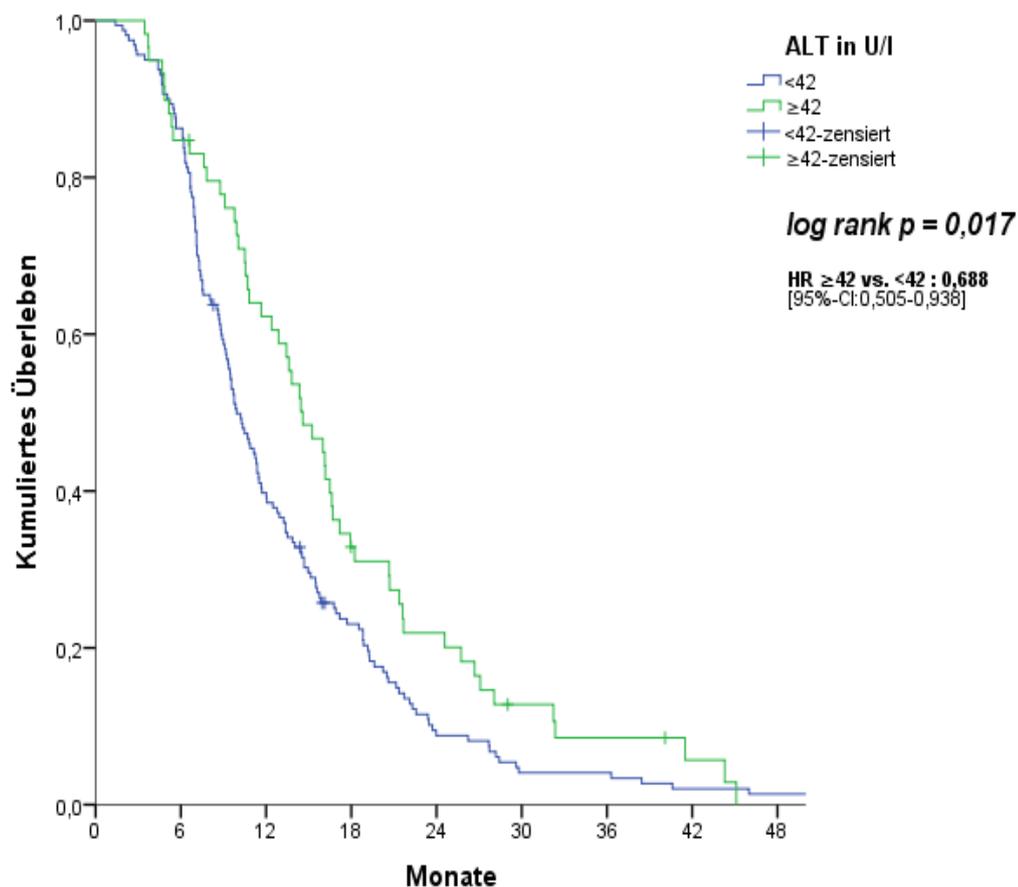
Abbildung 21: OS2 der „SecondL“-Gruppe, je nach Höhe des *Karnofsky-Index vor 1stl Therapie*

Darüber hinaus interessierte der Einfluss des KI auf das Gesamtüberleben (OS1). Patienten in gutem AZ (KI von 90-100%) wiesen ein OS1 von 17,5 Monaten (95%-CI:14,0-21,0) auf. Bei einem KI ≤ 80% lag dieses bei nur mehr 13,8 Monaten (95%-CI:11,0-16,7). Diese Unterschiede überschreiten jedoch leicht das Signifikanzniveau ($p=0,084$). Ein signifikanter Unterschied ($p=0,017$) wurde beim Vergleich des OS1 der Patienten, die bei ED einen KI von 100% hatten und jenes der Patienten, bei welchen der KI <100% lag, gefunden. Erkrankte mit einem KI von 100% überlebten im Median 24,8 Monate (95%-CI:18,3-31,3). Bei einem KI <100% lag das OS1 bei 15,0 Monaten (95%-CI:12,4-17,5).

Laborparameter

-ALT

Vor Beginn der Palliativtherapie wurde die Aktivität des Enzyms ALT (Alanin-Aminotransferase) gemessen und ihr Einfluss auf das Überleben ab diesem Zeitpunkt begutachtet. Bei normaler Aktivität (<42U/l) lag das mediane Überleben ab First-line Therapie bei 9,9 Monaten (95%-CI:8,6-11,2). War die ALT erhöht (≥42U/l), lag das OS2 bei 14,6 Monaten (95%-CI:11,6-17,6). Diese Unterschiede sind signifikant (p=0,017). Die Ergebnisse sind in **Abbildung 22** dargestellt. (n=219)

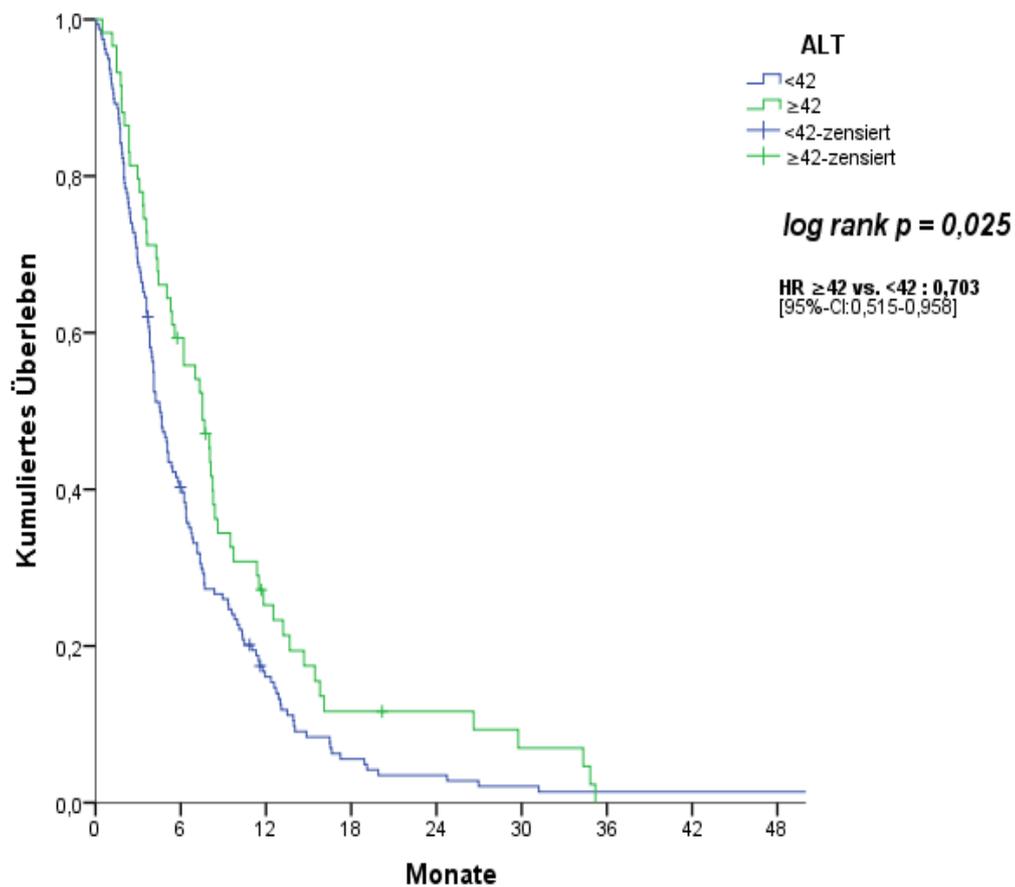


	Number at risk									OS in Monaten [95%-CI]
<42 U/l	160	138	63	34	13	6	6	3	2	9,9 [8,6-11,2]
≥42 U/l	59	50	36	18	12	6	4	2	0	14,6 [11,6-17,6]

Abbildung 22: OS2 der „SecondL“-Gruppe, je nach Höhe der gemessenen ALT-Aktivität vor 1stl Therapie

Des Weiteren interessierte der Einfluss der ALT-Aktivität auf das Überleben ab Second-line Therapie (OS3). Bei Werten im Normbereich lag das OS3 bei 4,5 Monaten, bei

Werten oberhalb des Normbereichs (≥ 42 U/l) war dieses auf 7,5 Monate signifikant verlängert ($p=0,025$), siehe **Abbildung 23**. ($n=217$)



Number at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	OS in Monaten [95%-CI]
<42 U/l	158	62	23	8	5	3	2	2	2	4,5 [3,8-5,3]
≥ 42 U/l	59	34	13	6	5	3	0	0	0	7,5 [5,6-9,4]

Abbildung 23: OS3, je nach Höhe der gemessenen ALT-Aktivität vor 1stl Therapie

-AST

Die Höhe der gemessenen AST-Enzymaktivität (Aspartat-Aminotransferase) vor Beginn der ersten Palliativtherapie zeigte weder einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ab First-line Therapie (OS2, $p=0,283$), noch auf das Überleben ab Second-line Therapie (OS3, $p=0,721$). Bei Werten im Normbereich (<39 U/l) lag das OS2 bei 11,2 Monaten (95%-CI:10,0-12,5), das OS3 bei 5,06 Monaten (95%-CI:3,9-6,3). Bei erhöhten Werten ≥ 39 U/l waren die Zeiten minimal verkürzt auf 10,7 (95%-CI:7,5-13,9, OS2) bzw. 5,03 Monate (95%-CI:2,8-7,3).

- Hämoglobin

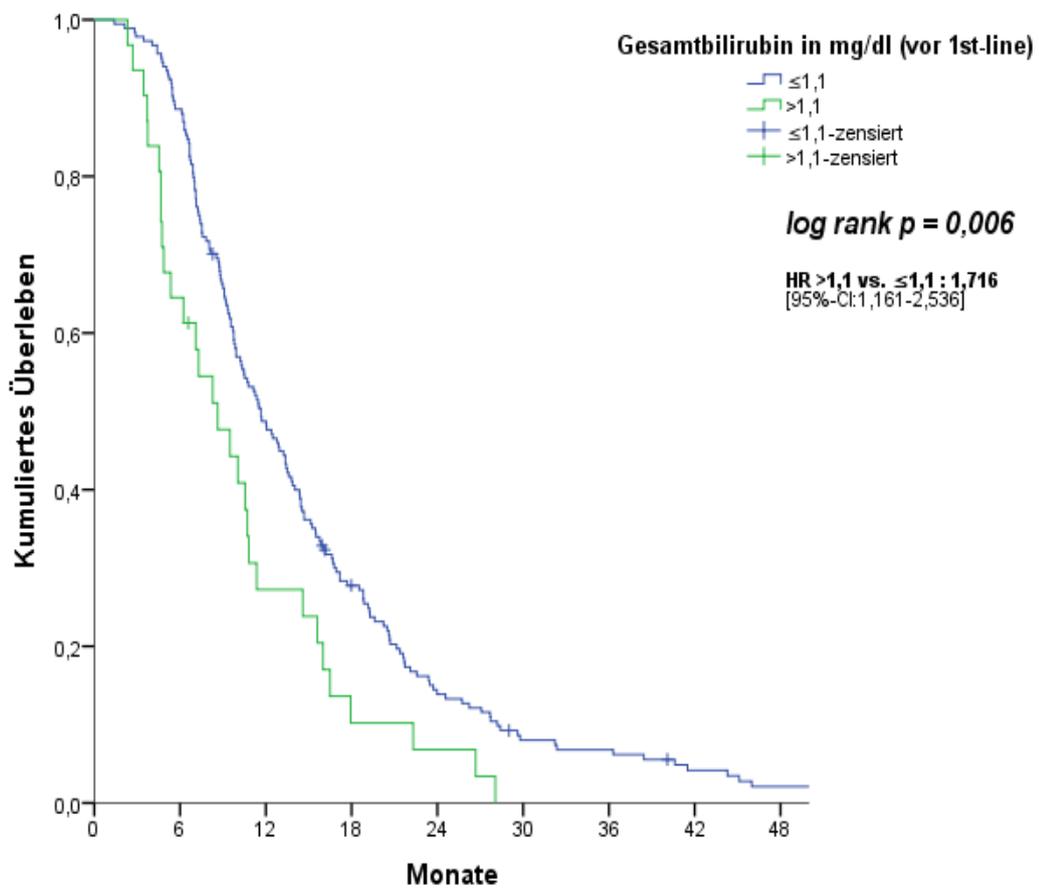
Die Höhe der Hämoglobin-Konzentration im Serum vor Beginn der ersten palliativen Therapie zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten ($p=0,777$). Lag eine Anämie vor, das heißt ein Hämoglobinwert $<13\text{g/dl}$, war das mediane Überleben ab First-line Therapie (OS2) 10,7 Monate (95%-CI:9,4-12). Bei Werten $\geq 13\text{g/dl}$, lag dieses bei 12 Monaten (95%-CI:9,6-14,5). Auch die OS3- Werte wurden nicht signifikant beeinflusst ($p=0,803$). Bei Anämie lag das OS3 bei 5,1 Monaten, bei regelrechten Hämoglobinwerten bei 5,0.

- Serumkreatinin

Auch die Höhe des Serumkreatininwertes vor Beginn der Palliativtherapie zeigte weder einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ab First-line Therapie ($p=0,253$), noch auf jenes ab Second-line Therapie ($p=0,349$). War der Wert im Normbereich, d.h. $\leq 1,1\text{mg/dl}$, lag das Überleben ab der First-line Therapie bei 11,3 Monaten (95%-CI:9,9-12,7), jenes ab Second-line bei 5,1 Monaten (95%-CI:4-6,2). Bei erhöhten Kreatininwerten ($>1,1\text{mg/dl}$), war das OS2 9,6 Monate (95%-CI:2-17,1), das OS3 lag bei 4,4 Monaten (95%-CI:0-9,4).

- Gesamtbilirubin

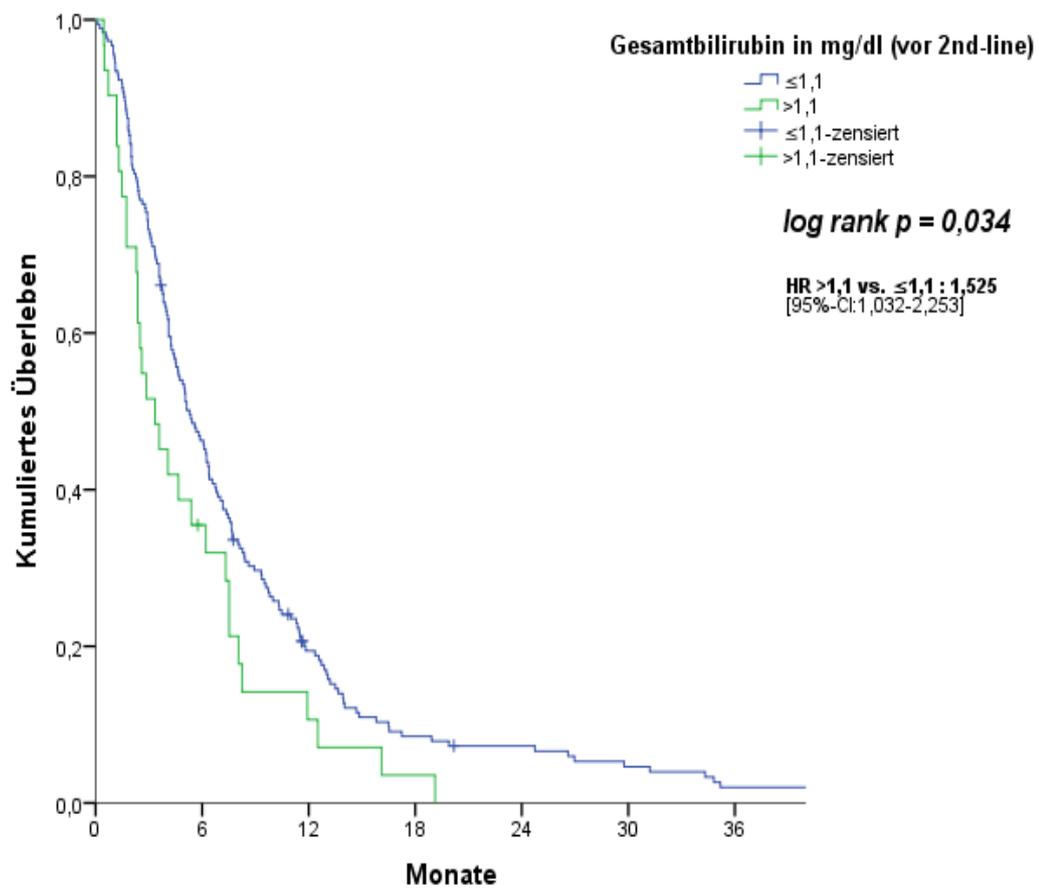
Je nach Höhe des Gesamtbilirubins im Serum vor Beginn der ersten palliativen Therapie, konnten statistisch signifikante Unterschiede im medianen Überleben (OS2) festgestellt werden ($p=0,006$). War das Gesamtbilirubin im Normbereich, d.h. $\leq 1,1\text{mg/dl}$, lag das OS2 bei 11,7 Monaten (95%-CI:9,9-13,5). Bei einem erhöhten Bilirubinwert, $>1,1\text{mg/dl}$, war dieses reduziert und lag lediglich bei 8,6 Monaten (95%-CI:5,5-11,8), siehe **Abbildung 24**. ($n=215$)



Number at risk											OS in Monaten [95%-CI]
≤1,1mg/dl	184	163	89	48	24	13	11	6	3		11,7 [9,9-13,5]
>1,1mg/dl	31	20	8	3	2	0	0	0	0		8,6 [5,5-11,8]

Abbildung 24: OS2 der „SecondL“-Gruppe, je nach Höhe des Gesamtbilirubins im Serum vor 1stl Therapie

Vergleichbar sind die Unterschiede im Überleben ab Second-line Therapie (OS3). Lag das Gesamtbilirubin im Normbereich betrug das OS3 5,3 Monate. Erhöhte Bilirubinwerte gingen mit einem reduzierten OS3 einher (3,4 Monate), $p=0,034$. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 25** dargestellt. (n=214)



Number at risk								OS in Monaten [95%-CI]
$\le 1,1$ mg/dl	183	84	32	14	11	7	3	5,3 [4,2-6,4]
$>1,1$ mg/dl	31	10	3	1	0	0	0	3,4 [1,6-5,1]

Abbildung 25: OS3, je nach Höhe des Gesamtbilirubins im Serum vor 1stl Therapie

4.4.4 Behandlungscharakteristika

Studienteilnahme

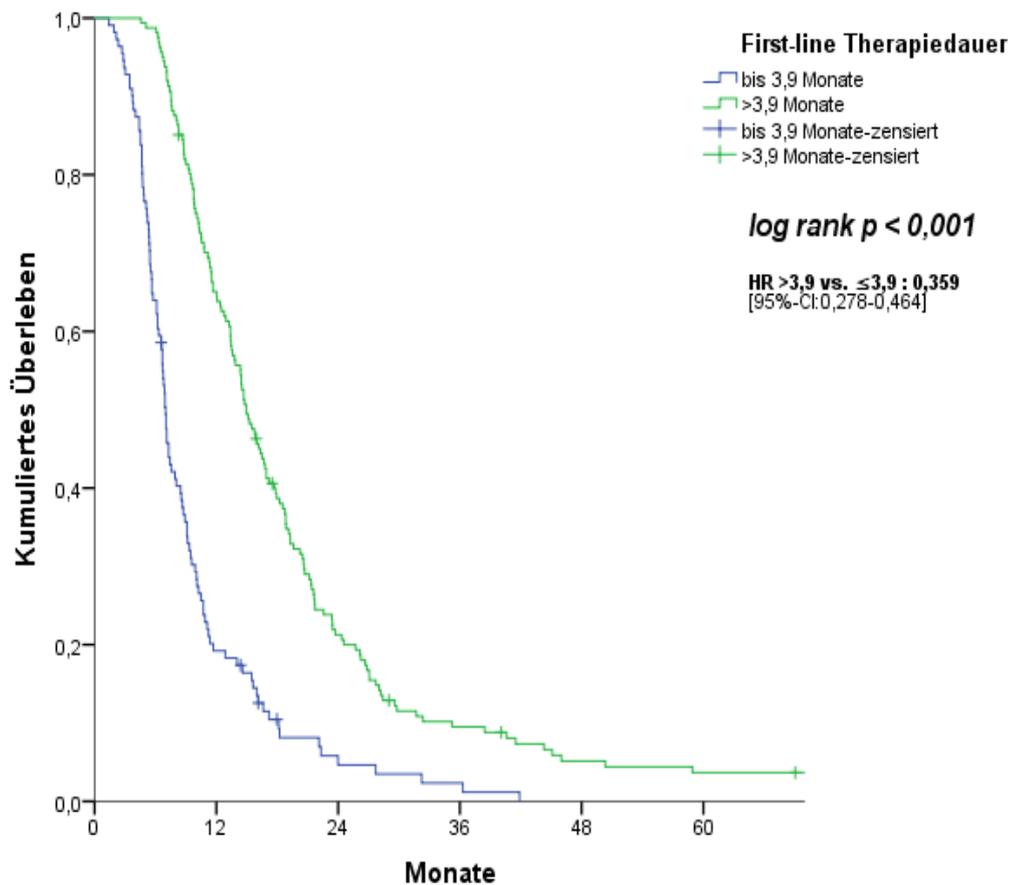
Es interessierte ob eine Studienteilnahme während der Therapie einen Einfluss auf das Überleben der Patienten hatte.

Patienten, die während ihrer Behandlung zu irgendeinem Zeitpunkt an einer Studie teilnahmen, wiesen ein OS2 von 10,8 Monaten (95%-CI:9,7-12), ohne Teilnahme betrug dieses 14,7 Monate (95%-CI:10,4-19). Der Unterschied ist nicht signifikant, $p=0,119$. Auch das OS3 unterschied sich nicht signifikant je nach Studienteilnahme ($p=0,478$). Studienteilnehmer überlebten ab Beginn der Second-line Therapie im Median 4,9 Monate (95%-CI:4,0-5,8), ohne Studienteilnahme 7,3 Monate (95%-CI:5,6-9,0).

Beim Gesamtüberleben (OS1) stellen sich Ergebnisse leicht oberhalb des Signifikanzniveaus ($p=0,057$) dar. Bei Studienteilnahme betrug das OS1 14,5 Monate (95%-CI:12,4-16,6) auf, ohne einer solchen Teilnahme lag dieses bei 19,0 Monaten (95%-CI:12,9-25,0).

Therapiedauer

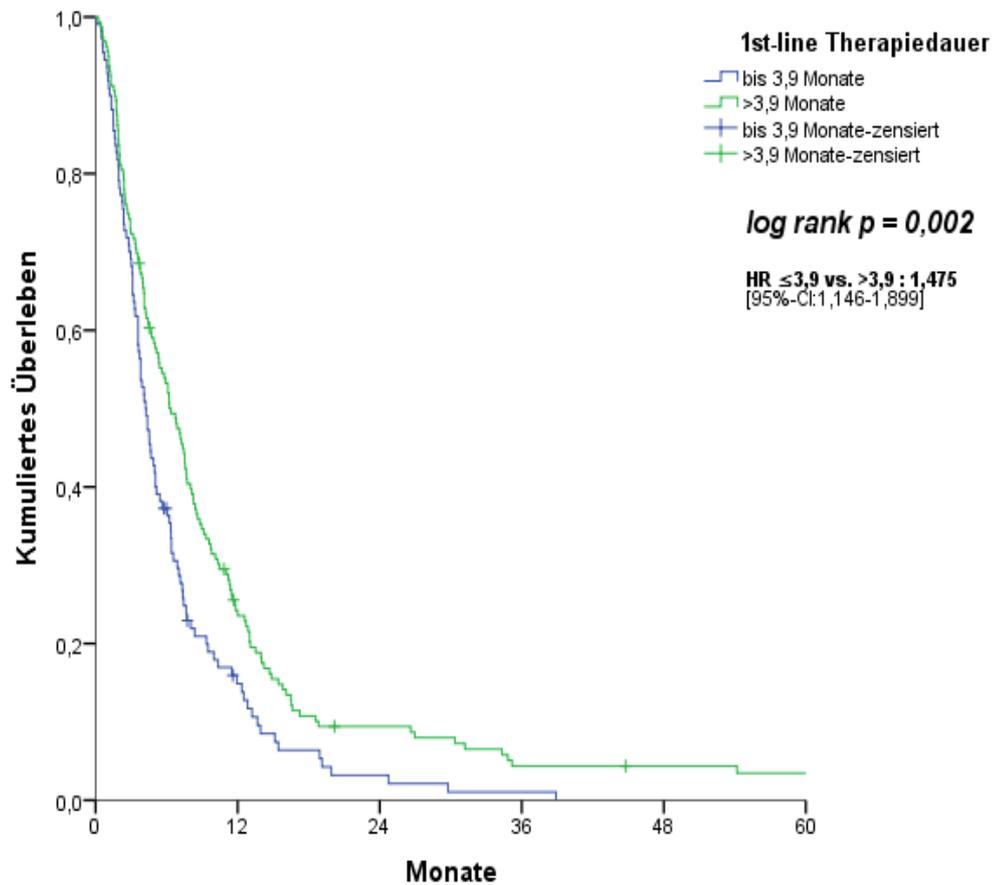
Es wurde der Einfluss der Dauer der First-line Therapie auf das Überleben ab diesem Zeitpunkt untersucht. Lag die Therapiedauer unterhalb des Medians ($\leq 3,9$ Monate), betrug das OS2 7 Monate (95%-CI:6,5-7,5). Bei einer längeren Dauer ($>3,9$ Monate) war dieses mehr als doppelt so lang und lag bei 15 Monaten (95%-CI:13,5-16,4), $p < 0,001$. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 26** zusammengefasst. ($n=272$)



Number at risk							OS in Monaten [95%-CI]
$\leq 3,9$ Monate	111	21	4	2	0	0	7 [6,5-7,5]
$> 3,9$ Monate	161	104	33	14	7	5	15 [13,5-16,4]

Abbildung 26: OS2 der „SecondL“-Gruppe, je nach *Dauer der First-line Therapie*

Ebenso wie das OS2 wurde auch das OS3 (Überleben ab Second-line) von der Dauer der First-line Therapie signifikant beeinflusst ($p=0,002$). Bei einer kurzen Therapiedauer ($\leq 3,9$ Monate) lag das OS3 bei 4,2 Monaten (95%-CI:3,5-5,0), bei einer Dauer $>3,9$ Monate bei 6,4 Monaten (95%-CI:4,9-7,9). Die Ergebnisse sind in **Abbildung 27** dargestellt. (n=269)



	Number at risk					OS in Monaten [95%-CI]	
$\leq 3,9$ Monate	110	14	3	1	0	0	4,2 [3,5-5,0]
$> 3,9$ Monate	159	35	13	6	5	4	6,4 [4,9-7,9]

Abbildung 27: OS3, je nach *Dauer der First-line Therapie*

Tabelle 22 und 23 fassen die spezifischen Überlebensdaten zusammen. Die multivariaten Analysen für die Überlebenszeiten ab First- bzw. Second-line Therapie (OS2 und OS3) sind in **Tabelle 24** dargestellt.

Tabelle 22: Spezifisches Überleben ab First-line Therapie (OS2)

	n gesamt	OS2 (in Monaten)	[95%-CI]	Signifikanz*
Allgemeine Charakteristika				
Alter ≤61 - >61	273	12,5 – 10,4	[10,4-14,6] - [9-11,8]	<i>p=0,177</i>
Geschlecht männlich – weiblich	273	10,6 – 11,7	[8,8-12,3] – [9,3-14,1]	<i>p=0,178</i>
Risikofaktoren				
Raucherstatus Raucher – Nichtraucher	160	11,1 – 15,0	[9,1-13,2] - [11,9-18,1]	<i>p=0,286</i>
Diabetes ¹ ja – nein	89	9,4 – 16,1	[7,7-11,0] – [13,4-18,9]	<i>p=0,074</i>
chron.Pankreatitis erkrankt – nicht erkrankt	92	13,4 – 10,6	[11,6-15,1] – [7,4-13,7]	<i>p=0,783</i>
Fam. Prädisposition ja – nein	112	10,5 – 10,4	[6,8-14,3] – [7,5-13,2]	<i>p=0,506</i>
BMI >25 - <18,5 – normal	270	11,4 – 13,4 – 10,8	[7,9-14,8][7,3-19,4][9,4-12,3]	<i>p=0,867</i>
Tumorcharakteristika				
Histologie duktal – andere	155	13,4 – 10,9	[11,5-15,3] - [1,8-20]	<i>p=0,178</i>
Lokalisation Kopf – andere	273	11,4 – 10,5	[9,7-13,1] - [8,3-12,7]	<i>p=0,372</i>
Stadium (vor 1stl) III – IV	267	13,4 – 10,7	[9,6-17,3] - [9,6-11,8]	<i>p=0,117</i>
Grading ¹ G1 – G2 – G3	210	15,2 – 12,4 – 8,8	[8-22,5]-[10,6-14,2]-[7,1-10,6]	<i>p=0,034</i>
Maßnahmen/Diagnostik				
OP ¹ ja – nein	273	13,5 – 10,5	[10,5-16,5] - [9,3-11,6]	<i>p=0,015</i>
Behandlungs-Intention ¹ kurativ – palliativ	183	14,5 – 10,3	[12,1-16,9] - [9,2-11,4]	<i>p=0,009</i>
R-Status R0 – R1/R2	89	15,2 – 11,1	[12,6-17,7] – [4,6-17,6]	<i>p=0,762</i>

CA19-9 (bei ED)¹ ≤37 - >37-1000 - >1000	201	15,5 – 11,7 – 10,1	[11,3-19,6][9,8-13,6][7,9-12,3]	p=0,015
CA19-9 (vor 1stl) ≤37 - >37-1000 - >1000	226	11,7 – 10,6 – 11,3	[6-17,4][8,3-12,8][9,8-12,8]	p=0,873
Karnofsky-Index (vor 1stl) 100-90 - ≤ 80	226	11,4 – 10,8	[9,5-13,2] – [9,4-12,1]	p=0,925
AST in U/l <39 - ≥39	223	11,2 – 10,7	[10-12,5] – [7,5-13,9]	p=0,283
ALT in U/l¹ <42 - ≥42	219	9,9 – 14,6	[8,6-11,2] - [11,6-17,6]	p=0,017
Hämoglobin in mg/dl <13 – ≥13	246	10,7 – 12,0	[9,4-12] – [9,6-14,5]	p=0,777
Kreatinin in mg/dl ≤1,1 - >1,1	224	11,3 – 9,6	[9,9-12,7] – [2-17,1]	p=0,253
Bilirubin in mg/dl¹ ≤1,1 - >1,1	215	11,7 – 8,6	[9,9-13,5] – [5,5-11,8]	p=0,006
Behandlungscharakteristika				
Studie (insgesamt) ja – nein	276	4,9 – 7,3	[4,0-5,8] - [5,6-9,0]	p=0,478
Therapiedauer in Monaten¹ ≤3,9 - >3,9	272	7 - 15	[6,5-7,5] – [13,5-16,4]	p<0,001
verwendete 1stl Chemo Gem,GFFC,GemKombi,FF, OFF,sonstige				p=0,434
verwendete 2ndl Chemo				p=0,189
*log rank				

¹ für multivariate Analyse verwendet

Tabelle 23: Spezifisches Überleben ab Second-line Therapie (OS3)

	n gesamt	OS3 (in Monaten)	[95%-CI]	Signifikanz*
Allgemeine Charakteristika				
Alter ≤61 - >61	276	5,4 – 4,3	[4,2-6,7] - [2,8-5,9]	<i>p</i> =0,229
Geschlecht männlich – weiblich	276	4,4 – 6,4	[3,6-5,2] – [5,1-7,7]	<i>p</i> =0,115
Risikofaktoren				
Raucherstatus Raucher – Nichtraucher	160	4,5 – 6,9	[3,5-5,5] - [3,9-9,9]	<i>p</i> =0,210
Diabetes ja – nein	89	3,9 – 6,9	[2,4-5,4] – [5,0-8,8]	<i>p</i> =0,298
chron.Pankreatitis erkrankt – nicht erkrankt	91	5,4 – 6,4	[3,8-6,9] – [3,9-9,0]	<i>p</i> =0,742
Fam. Prädisposition ja – nein	113	3,9 – 6,1	[2,5-5,4] – [4,0-8,1]	<i>p</i> =0,618
BMI >25 - <18,5 – normal	272	4,7 - 6,2 – 5,3	[3-6,5]- [3,1-9,3]-[4,1-6,5]	<i>p</i> =0,989
Tumorcharakteristika				
Histologie duktal – andere	156	5,4 – 7,4	[4,3-6,4] - [3,1-11,6]	<i>p</i> =0,083
Lokalisation Kopf – andere	276	5,1 – 5,4	[4,0-6,3] – [3,7-7,1]	<i>p</i> =0,510
Stadium (vor 1stl) III – IV	267	5,1 – 5,3	[3,7-6,4] – [4,2-6,4]	<i>p</i> =0,696
Grading G1 – G2 – G3	212	6,4 – 6,6 – 3,9	[5,1-7,6]-[5,2-8]-[2,9-4,9]	<i>p</i> =0,165
Maßnahmen/Diagnostik				
OP ¹ ja – nein	276	6,4 – 4,5	[4,8-7,9] - [3,5-5,5]	<i>p</i> =0,009
Behandlungs-Intention ¹ kurativ - palliativ	183	6,4 – 4,4	[4,5-8,3] – [3,5-5,4]	<i>p</i> =0,008
R-Status R0 – R1/R2	91	6,9 – 6,1	[4,2-9,6] – [3,7-8,4]	<i>p</i> =0,825
CA19-9 (bei ED) ¹ ≤37 - >37-1000 - >1000	201	6,6 – 5,4 – 4,1	[4,2-9]-[4,1-6,7]-[2,1-6,1]	<i>p</i> =0,063
CA19-9 (vor 2ndl) ¹ ≤37 - >37-1000 - >1000	228	8,3 – 7,2 – 5,4	[4,5-12,1][5,8-8,7][4,4-6,4]	<i>p</i> <0,001

Karnofsky-Index (bei ED) 100-90 - ≤ 80	166	5,6 – 5,1	[4,2-7] – [3,2-6,9]	<i>p=0,393</i>
Karnofsky-Index (vor2ndl)¹ 100-90 - ≤ 80	234	7,3 – 4,1	[5,4-9,3] – [3,3-5,0]	<i>p=0,002</i>
AST in U/l <39 - ≥39	222	5,06 – 5,03	[3,9-6,3] – [2,8-7,3]	<i>p=0,721</i>
ALT in U/l¹ <42 - ≥42	219	4,5 – 7,5	[3,8-5,3] - [5,6-9,4]	<i>p=0,025</i>
Hämoglobin in mg/dl <13 – ≥13	243	5,1 – 5,0	[3,9-6,3] – [3,2-6,8]	<i>p=0,803</i>
Kreatinin in mg/dl ≤1,1 - >1,1	224	5,1 – 4,4	[4,0-6,2] – [0-9,4]	<i>p=0,349</i>
Bilirubin in mg/dl¹ ≤1,1 - >1,1	214	5,3 – 3,4	[4,2-6,4] – [1,6-5,1]	<i>p=0,032</i>
Behandlungscharakteristika				
Studie (insgesamt) ja – nein	276	4,9 – 7,3	[4,0-5,8] - [5,6-9,0]	<i>p=0,478</i>
Therapiedauer in Monaten¹ ≤3,9 - >3,9	269	4,2 -6,4	[3,5-5] – [4,9-7,9]	<i>p=0,002</i>
verwendete 1stl Chemo Gem,GFFC,GemKombi,FF, OFF,sonstige				<i>p=0,434</i>
verwendete 2ndl Chemo				<i>p=0,189</i>
*log rank				

¹für multivariate Analyse verwendet

4.4.5 Multivariate Analyse

Für die multivariaten Analysen wurden jene Parameter eingeschlossen, die in der univariaten Analyse einen p-Wert <0,1 aufwiesen. Signifikante Ergebnisse im Überleben ab First-line Therapie (OS2) zeigten sich bezüglich des CA 19-9 Wertes bei ED und der First-line Therapiedauer. Beim Überleben ab Second-line Therapie (OS3) erwies sich die Höhe des Karnofsky-Indexes vor Beginn der Second-line Therapie als signifikant. Die Ergebnisse sind in der **Tabelle 24** zusammengefasst.

Tabelle 24: Multivariate Analyse (OS2 und OS3)

	Multivariate OS2 (95%-CI)	Multivariate OS3 (95%-CI)
DM vs. Ø DM	0,396 (0,080-1,965) p=0,257	-
G2 vs. G1	0,992 (0,229-4,299) p=0,991	-
G3 vs. G1	1,764 (0,519-5,998) p=0,363	-
OP vs. Ø OP	0,125 (0,010-1,542) p=0,105	1,116 (0,434-2,870) p=0,820
Behandlungsintention palliative vs. kurativ	0,089 (0,006-1,215) p=0,070	1,107 (0,393-3,115) p=0,847
CA19-9 (bei ED) >37-1000 vs. ≤37	5,683 (2,079-15,537) p=0,001	1,220 (0,701-2,123) p=0,481
CA19-9 (bei ED) >1000 vs. ≤37	12,967 (3,232-51,996) p<0,001	0,871 (0,403-1,881) p=0,725
CA19-9 (vor 2ndl) >37-1000 vs. ≤37	-	1,207 (0,623-2,338) p=0,577
CA19-9 (vor 2ndl) >1000 vs. ≤37	-	1,736 (0,855-3,524) p=0,127
Karnofsky-Index (vor 2ndl) ≤80 vs. 100-90	-	1,685 (1,097-2,590) p=0,017
ALT in U/l ≥42 vs. <42	1,231 (0,506-2,992) p=0,647	0,680 (0,416-1,111) p=0,123
Bilirubin in mg/dl >1,1 vs. ≤1,1	1,193 (0,393-3,622) p=0,756	1,413 (0,774-2,579) p=0,260
Therapiedauer in Monaten >3,9 vs. ≤3,9	0,094 (0,035-0,254) p<0,001	0,737 (0,492-1,104) p=0,139

5 Diskussion

Als 2011 mit FOLFIRINOX und der Kombination aus nab-Paclitaxel und Gemcitabin zwei neue First-line Therapien zur Behandlung fortgeschrittener Pankreaskarzinome beschrieben wurden, welche unter anderem einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben und das progressfreie Intervall aufweisen, war dies eine große Errungenschaft für betroffene Patienten (4,63). Kommt es jedoch zur Progredienz der Erkrankung unter der jeweiligen Erstlinientherapie, bleiben nur wenige Möglichkeiten für eine weiterführende Therapie, wobei es in erster Linie an Behandlungsstandards mangelt. Die neuen, 2013 erschienenen, deutschen „S3-Leitlinien Exokrines Pankreaskarzinom“ empfehlen in dieser Situation zwar klar eine weiterführende Therapie, jedoch gibt es außer der Therapie mit OFF, basierend auf der CONKO-003 Studie (68,69), kaum Alternativen. Diese Kombination aus Oxaliplatin und 5-FU ist allerdings nur nach Versagen einer Gemcitabin- Monotherapie untersucht. Auch fehlt es an detaillierten Anwendungsempfehlungen bzw. –einschränkungen. Allein der Allgemeinzustand wird in diesem Zusammenhang in den Leitlinien erwähnt, mit der Einschränkung auf Patienten in gutem bis sehr gutem AZ (ECOG <2) (4). Der Anteil an Erkrankten, welche sich nach Progression unter einer Erstlinientherapie in gutem bis sehr gutem AZ befinden, ist steigend. Um in dieser für die Patienten und im klinischen Alltag relevanten Situation handeln zu können, muss auf zusätzliche, teilweise noch nicht konkret definierte Mittel der Therapieentscheidung zurückgegriffen werden. Hierzu gehören zum Beispiel anhand von Prognosefaktoren ermittelte Prognosemodelle, welche die Entscheidung für oder gegen eine weiterführende Therapie erleichtern können.

Das Ziel dieser Arbeit war es den klinischen Alltag differenziert zu beleuchten und Charakteristika von Second-line Patienten sowie Einflussfaktoren auf das Überleben dieser Patienten zu ermitteln. Damit soll im Folgenden zum einen dargelegt werden, wie die klinische Situation aktuell tatsächlich aussieht und zum anderen gezeigt werden, welche Patienten besonders für eine weiterführende Therapie geeignet sind bzw. wer wirklich von einer solchen profitieren würde. In der sich auf den Daten dieser Promotion aufbauenden Veröffentlichung „*Second-line treatment in pancreatic cancer patients: who profits?- Results from the CONKO-study group*“ wurde der Gedanke weiterentwickelt und ein entsprechendes Prognosemodell erstellt, welches die

Therapieentscheidung im klinischen Alltag erleichtern und eine „Überbehandlung“ von Patienten, von welcher die Betroffenen kaum profitieren würden, vermeiden soll.

Für die hier vorliegende Arbeit wurden Daten von 521 Patienten verwendet, welche zwischen 1997 und 2012 an einem Adenokarzinom des Pankreas erkrankt und mindestens eine Palliativtherapie in der medizinischen Onkologie der Charité, Campus Virchow-Klinikum erhielten. Durch das Einschlussende im Jahr 2012 fehlen in der Arbeit Daten zu Erkrankten, welche eine First-line Therapie mit FOLFIRINOX oder Gemcitabin/nab-Paclitaxel erhielten, wodurch die Aussagekraft der Arbeit, in Bezug auf aktuell relevante klinische Fragestellungen, teilweise etwas gemindert wird. Da es sich zudem um eine retrospektive Arbeit handelt, wurden die Informationen, wie im Kapitel *Material und Methoden* bereits beschrieben, Patientenakten bzw. medizinischen Datenbanken entnommen. Dabei mussten, aufgrund fehlender Daten, einzelne Patienten für die jeweilige Fragestellung ausgeschlossen werden, was ein häufig auftretender Nachteil retrospektiver Studien ist. Des Weiteren können mit dieser Arbeit zwar Hypothesen aufgestellt werden, eine Hypothesenprüfung ist mittels eines solchen Studientyps jedoch nicht möglich.

Das mittlere Erkrankungsalter des untersuchten Patientenkollektivs lag bei 62,3 Jahren (61,4 bzw. 63,5 für Männer und Frauen), was weitaus geringer ist als das im Jahr 2010 durch das Robert Koch-Institut ermittelte mediane Alter (71 bzw. 75 Jahre) (78). Dies kann jedoch dadurch erklärt werden, dass die Charité- Campus Virchow Klinikum als interdisziplinäres und hochspezialisiertes Pankreaszentrum und Studienzentrale viele Fälle, besonders auch jungen Alters, zugewiesen bekommt, in der Hoffnung den Verlauf der infausten Erkrankung positiv zu beeinflussen. Tatsächlich ist die Altersverteilung mit derer anderer monozentrischer Studien vergleichbar (79,80).

Ein jüngeres Alter bei Erstdiagnose birgt einen signifikant positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS1), jedoch lässt sich dieser sowohl beim Überleben ab First-line (OS2), als auch ab Second-line Therapie (OS3) nicht nachweisen. Das Alter als möglicher Prognosefaktor spielt in vielen Studien eine Rolle, jedoch mit unterschiedlichen Ergebnissen. Zum Teil wird diesem ein hoher Stellenwert zugesprochen (81). Andere Studien zeigen keinen oder einen nur sehr geringen altersbedingten Einfluss auf das Überleben und somit keinen prognostischen Wert (82,83). Ein jüngeres Alter ist häufig mit einem besseren Allgemeinzustand und weniger

Komorbiditäten vergesellschaftet, was den positiven Einfluss erklären könnte. Es ist jedoch denkbar, dass sich diese Zusammenhänge im Verlauf aggressiver Chemotherapien relativieren, was besonders den nicht signifikanten Unterschied der Überlebensdaten ab Second-line Therapie unserer Patienten erklären könnte.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen des Robert Koch-Instituts waren die Werte der geschlechterspezifischen Erkrankungsraten. Männer waren in den hier vorliegenden Daten geringgradig häufiger betroffen als Frauen (m/w 1,36), das Robert Koch-Institut nennt ein Verhältnis m/w von 1,29 (78). Zudem konnte, wie in der Literatur beschrieben, ein geschlechterunabhängiges Gesamt- (OS1), bzw. Überleben ab First- (OS2) und Second-line Therapie (OS3) dargelegt werden (81,83).

Im Verlauf der Therapie erhielten 53,7% der Patienten mehr als eine palliative Chemotherapie. Diese Daten bestätigen und übertreffen sogar noch etwas die in der Literatur beschriebenen Zahlen, nach denen, trotz fehlender Behandlungsstandards, bis zu 50% der Erkrankten eine weiterführende Therapie im Sinne einer Second-line Therapie erhalten (7). Im heutigen klinischen Alltag scheint das Wissen um das Nutzen einer Second-line Therapie bereits vorhanden und auch umgesetzt zu werden, wobei nicht vergessen werden darf, dass die Zahlen in einer großen, führenden Studienzentrale gewonnen wurden und somit nicht vorbehaltlos den ‚normalen‘ klinischen Alltag widerspiegeln können. Bei über einem Viertel (27,1%) aller Mehrfachtherapierten unseres Patientenkollektivs endete die Therapie erst nach der dritten Therapielinie, 9 Betroffene (3,2%) erhielten insgesamt 5 bzw. 6 Therapielinien.

Welchen Einfluss haben mögliche Risikofaktoren auf die Durchführung und Wirksamkeit einer Second-line Therapie?

Aus etlichen Studien ist bekannt, dass Nikotinabusus, Diabetes mellitus und eine chronische Pankreatitis zu den Hauptrisikofaktoren der Entstehung eines Pankreaskarzinoms gehören (11,15,78,84). Es ist jedoch wenig darüber bekannt, inwieweit diese Risikofaktoren den Krankheitsverlauf oder bestimmte Therapiemodalitäten beeinflussen. In dem untersuchten Patientenkollektiv waren die beiden zuerst genannten Risikofaktoren bei jeweils über der Hälfte der Patienten zu ermitteln, eine chronische Pankreatitis trat in 45,3% der Fälle auf.

Am eindeutigsten waren die Ergebnisse bezüglich des **Diabetes mellitus**. 83,2% der zu diesem Punkt untersuchten Patienten waren bei Diagnosestellung erkrankt. Die Unterschiede zwischen „SecondL“ und „FirstL“ hingegen waren gering und ohne

signifikanten Wert. Bezüglich der Überlebensdaten zeigte sich eine positive Tendenz bei fehlendem Risikofaktor, jedoch war der Einfluss ebenfalls ohne statistische Signifikanz. In der Literatur wird der Einfluss eines DM auf das Überleben der Erkrankten kontrovers diskutiert. Zum Teil zeigt sich ein Nachteil bei vorliegender Grunderkrankung (85), andere Studien beschreiben gar keinen Einfluss auf das Überleben (86,87). In der 2013 erschienenen Studie von Hwang et al. (88) zu diesem Thema konnte gezeigt werden, dass lediglich ein langbestehender DM Typ 2 (>5 Jahre vor Diagnosestellung) mit einem etwas geringeren Überleben assoziiert ist.

Ein DM scheint somit ebenfalls nach den in dieser Studie gewonnenen Daten ein Hauptrisikofaktor bezüglich der Entstehung eines Pankreaskarzinoms zu sein, jedoch ohne größeren Einfluss auf dessen Verlauf. Da in dieser Arbeit jedoch nicht zwischen lange bestehendem und neu aufgetretenem DM differenziert wurde, wäre es interessant zu untersuchen, ob sich signifikante Ergebnisse bei Differenzierung dieser Gruppen ergeben.

Ein **Nikotinabusus** konnte bei 56,91% der Patienten festgestellt werden. Patienten, die mehrere Therapielinien erhielten, rauchten etwas häufiger (61,96% vs. 51,35%). Der Unterschied lag jedoch leicht oberhalb des Signifikanzniveaus ($p=0,067$) und steht im Widerspruch zur aktuellen Studienlage. Diese beschreibt das Rauchen nicht nur als Risikofaktor, sondern stellt zudem einen negativen Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und Gesamtüberleben her (89,90). Da in unserem Patientenkollektiv nur bei knapp 60% Angaben zum Raucherstatus vorlagen, ist es denkbar, dass das Ergebnis aus diesem Grund abweicht.

Eine zur Studienlage passende, negative Korrelation zeigte sich jedoch in den Überlebensdaten der Second-line Patienten. Nichtraucher wiesen ein längeres OS2 und OS3 auf als rauchende Patienten. Dass die Unterschiede nicht signifikant waren, könnte ebenfalls auf die geringen Fallzahlen, die zu diesem Punkt vorlagen, zurückgeführt werden.

Der Risikofaktor "**Chronische Pankreatitis**" trat bei 45,3% der Erkrankten auf. Bei Patienten der „SecondL“-Gruppe bestand dieser signifikant häufiger und konnte somit als Charakteristikum dieser Gruppe identifiziert werden. Ein Pankreastumor tritt häufig ohne spezifische Symptome auf und wird aus diesem Grund oft erst in späten Stadien entdeckt, wenn die Patienten zum Teil bereits allgemeine Krankheitssymptome

aufweisen (1,37). Da eine chronische Pankreatitis nicht immer gut von einem Tumor abzugrenzen ist und die Risikobeziehung zwischen beiden bekannt ist (91), ist es vorstellbar, dass die betroffenen Patienten eventuell von dieser Situation profitieren, da dank durchgeführter Diagnostik, ein Pankreastumor schon in früheren Stadien erkannt werden könnte, ohne dass spezifische Beschwerden oder eine Verminderung des AZ bestünden. Dies wäre ein Erklärungsansatz für den signifikant höheren Anteil an chronischen Pankreatitiden in der „SecondL“-Gruppe. Dazu passend zeigen sich die Ergebnisse im Überleben ab erster Palliativtherapie (OS2). Hier besteht ein kleiner, jedoch nicht signifikanter Vorteil bei bestehender chronischer Pankreatitis.

Weitere in der Literatur häufig diskutierte Risikofaktoren sind eine familiäre Prädisposition und Überernährung bzw. Fettleibigkeit (10,11,78). Unser Patientenkollektiv wies in 15,7% der Fälle eine positive Familienanamnese auf, signifikant häufiger traf dies in der „SecondL“-Gruppe zu. Ähnlich wie bei der chronischen Pankreatitis ist es denkbar, dass eine **positive Familienanamnese** das Risiko zu erkranken zwar erhöht, das Wissen um dieses Risiko jedoch eine erhöhte Aufmerksamkeit zur Folge hat und die Betroffenen möglicherweise noch vor Auftreten körperlicher Symptome diagnostiziert werden können (92) und somit eventuell im Verlauf häufiger eine Second-line Therapie erhalten. Auch treten hereditäre Pankreaskarzinome in der Regel frühzeitiger auf, was die Wahrscheinlichkeit begleitender Komorbiditäten reduziert (10). Die Überlebenszeiten ab First- und Second-line Therapie wurden von dem Risikofaktor jedoch nicht signifikant beeinflusst.

33,6% wiesen einen **BMI** über der Norm (≥ 25) auf, jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen „SecondL“ und „FirstL“. Ebenfalls sich gleichende Ergebnisse zeigten die Überlebensdaten der Second-line Patienten. Egal ob sich der BMI im, unterhalb oder oberhalb des Normbereiches befand, variierten die Überlebenszeiten nur gering.

Studien, die eben diesen Zusammenhang untersuchten, konnten teilweise eine Korrelation zwischen Übergewicht und einer reduzierten Überlebenszeit darlegen und erklären dies unter anderem mit einer dem Übergewicht assoziierten, chronischen, leichtgradigen Inflammationsreaktion (80,90). Wird allerdings der Einfluss von Übergewicht auf das Überleben von Patienten, welche sich einer operativen Pankreatikoduodenektomie unterzogen haben, betrachtet, zeigt sich der Faktor oftmals

ohne Relevanz (93). In der Arbeit von Tsai et al. erbrachte ein BMI oberhalb des Normbereiches sogar einen Vorteil im Langzeitüberleben (94). In unser Patientenkollektiv wurden sowohl Erkrankte ohne operativen Eingriff in der Krankengeschichte, als auch Patienten, welche eine solche Pankreatikoduodenektomie erhielten, eingeschlossen. Dies wäre ein denkbarer Erklärungsansatz für die nicht signifikanten Ergebnisse und könnte in weiterführenden Arbeiten untersucht werden.

Festzuhalten ist, dass ein Großteil der Patienten die typischen Risikofaktoren aufwies. Charakteristisch für Mehrfachtherapierte, im Vergleich zu Einfachtherapierten, sind jedoch lediglich eine chronische Pankreatitis und eine familiäre Prädisposition in der Krankengeschichte. Auf die Überlebenszeiten ab First- und Second-line Therapie hatten die in dieser Arbeit untersuchten Risikofaktoren keinen signifikanten Einfluss.

Haben bestimmte Tumorcharakteristika einen Einfluss auf die Second-line Therapie?

In der Kategorie Tumorcharakteristika, welche die genaue Tumorhistologie, -lokalisierung, das Tumorstadium sowie -grading einschließt, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen „SecondL“ und „FirstL“. In beiden Gruppen gingen die Tumore am häufigsten von den Gangepithelien aus und waren bevorzugt im Pankreaskopf lokalisiert, was den Angaben der Fachliteratur entspricht (27,28,49). Der Differenzierungsgrad des untersuchten Patientenkollektivs war im Vergleich zu anderen Studien etwas schlechter. Der Anteil an gut differenzierten Tumoren (G1) war sehr gering (6,5%), jener an schlecht differenzierten (G3) hoch (40%) (95,96). Die Stadienverteilung wiederum war vergleichsweise gut. Knapp ein Viertel (24%) befand sich bei Diagnosestellung in einem lokalen, auf das Pankreas begrenzten Stadium und nur etwas mehr als die Hälfte der Patienten (56,7%) zeigte ein metastasiertes Stadium. Die restlichen Patienten (19,3%) wiesen ein lokal fortgeschrittenes Stadium auf. In der Literatur liegt die Verteilung bei etwa 10% in lokalem und 60% in einem metastasierten Stadium (34,97).

Obwohl im Kopf lokalisierte Tumore häufig aufgrund ausgeprägterer Symptome frühzeitiger auffallen (28,36) und diese eine bessere Prognose als im Schwanz oder Korpus lokalisierte Karzinome aufweisen (98), gab es keinen gruppenspezifischen Unterschied zwischen den Gruppen „FirstL“ und „SecondL“. Dies kann eventuell dadurch erklärt werden, dass die Patienten erst zu einem späten Zeitpunkt ihrer Erkrankung auf Unterschiede untersucht wurden, als nur noch eine palliative Therapie

möglich war. Die bessere Prognose der im Kopf lokalisierten Pankreaskarzinome ist zum Großteil dadurch zu erklären, dass diese früher entdeckt werden und somit häufiger resektabel sind (99). Zum Zeitpunkt der Palliativtherapie spielt dieser Punkt somit nur noch eine untergeordnete Rolle. Die Überlebensdaten unseres Patientenkollektivs stützen diese Hypothese. Bei den Überlebenszeiten ab First-line (OS2) sowie ab Second-line Therapie (OS3) traten keine signifikanten, lokalisationsabhängigen Unterschiede auf (OS2 Kopf:11,4 Monate, OS2 Korpus/Kauda:10,5 Monate, $p=0,372$; OS3 Kopf:5,1 Monate; OS3 Korpus/Kauda:5,4 Monate; $p=0,510$). Im Gesamtüberleben (OS1) zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied je nach Lage des Tumors. Second-line Patienten mit Tumorlokalisierung im Kopfbereich wiesen ein signifikant längeres Überleben ab Erstdiagnose (OS1) auf als Erkrankte, bei denen der Tumor im Korpus- oder Kaudabereich situiert war (OS1 Kopf:16,2 Monate; OS1 Korpus/Kauda:13,5 Monate; $p=0,013$).

Ähnlich der Tumorlokalisierung verhielt es sich auch beim **Tumorgrading**. Dieses war in den Gruppen „SecondL“ und „FirstL“ vergleichbar. Bezüglich der Überlebensdaten zeigten sich ausschließlich bei den OS2-, sowie OS1-Zeiten signifikante Unterschiede, welche jedoch in der multivariaten Analyse nicht bestätigt wurden. Das Grading wird häufig vor dem Hintergrund, dass Wachstumsgeschwindigkeit und Bösartigkeit abhängig vom Differenzierungsgrad sind, als wichtiger Prognosefaktor gesehen (27,96,100). Dies spiegelt sich auch in den OS2-Zeiten wider. Patienten, die einen guten Differenzierungsgrad aufwiesen (G1), überlebten ab First-line Therapie im Median 15,2 Monate, bei schlechtem Differenzierungsgrad (G3) war die Überlebenszeit signifikant verkürzt, auf nur 8,8 Monate ($p=0,034$). Das OS3 hingegen zeigte keine signifikanten Unterschiede. Allerdings fiel eine leicht verlängerte Überlebenstendenz zu Gunsten der gut differenzierten Tumore auf (OS3 G1:6,4 Monate; OS3 G3:3,9 Monate; $p=0,165$). Denkbar ist, dass entsprechend der Tumorlokalisierung, auch das Grading die Prognose eher in früheren Stadien beeinflusst und sich aus diesem Grund keine Unterschiede zwischen den Gruppen bzw. den Überlebenszeiten ab Second-line Therapie ergaben. So war ebenfalls der Unterschied im Überleben ab Erstdiagnose von statistischer Signifikanz, mit einer fast doppelt so langen Überlebenszeit für Erkrankte mit gutem Differenzierungsgrad.

Wenig überraschend und vergleichbar zu anderen Studien (55) waren die signifikant von den **Tumorstadien** bei Erstdiagnose abhängigen Gesamtüberlebenszeiten des untersuchten Patientenkollektivs. Patienten in einem frühen Stadium (I-II) bei Diagnosestellung überlebten im Median mehr als doppelt so lang als Erkrankte, die bereits zu Beginn einen lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Tumor (III-IV) aufwiesen ($p < 0,001$). Tumore in frühen Stadien können häufig noch in kurativer Absicht reseziert werden, was die einzige Chance auf Heilung ist und als wichtige Prognoseverbesserung gilt (2,101). Nicht verwunderlich, jedoch von besonderem Interesse für diese Arbeit, ist somit auch die Tatsache, dass das Tumorstadium zu Beginn der First-line Therapie hingegen nicht entscheidend für das weitere Überleben war (OS2 Stadium III:13,4 Monate, Stadium IV:10,7 Monate, $p = 0,117$; OS3 Stadium III:5,1 Monate, Stadium IV:5,3 Monate, $p = 0,696$). Kommt es zur Einleitung einer palliativen Therapie, liegt immer ein fortgeschrittenes Stadium vor und es ist somit keine positive Prognoseveränderung durch Radikalresektion mehr möglich. Ebenfalls diesem Gedankengang entsprechend sind die sich kaum unterscheidenden Zahlen der „FirstL“- und „SecondL“-Gruppe, da beide per definitionem nur Patienten in Stadium III bzw. IV einschließen und der prognoseverbessernde Einfluss dadurch wegfällt.

Keines der Tumorcharakteristika ist somit kennzeichnend für Second-line Patienten. Ebenfalls gilt es zu unterstreichen, dass Tumoreigenschaften, welche zwar die allgemeine Prognose verbessern, meist keinen Einfluss auf das Überleben ab Second-line Therapie haben.

Welche Rolle spielen klinische Maßnahmen und Diagnostik?

Die radikale chirurgische Tumorresektion ist die einzig kurative Therapie eines Pankreaskarzinoms und gilt als prognoseverbessernd (2,101,102). Trotz rezidivierender Erkrankung wirkte sich eine durchgeführte **Operation** in der Krankengeschichte in dem untersuchten Patientenkollektiv signifikant positiv auf das Überleben der Patienten aus. Die Gesamtüberlebensdauer war mehr als doppelt so lang, wurde eine Operation durchgeführt (OS1 OP+:23,3 Monate, OS1 OP-:11,5 Monate, $p < 0,001$). Weitaus interessanter jedoch erscheint die Tatsache, dass ebenfalls das Überleben ab First- (OS2) und Second-line Therapie (OS3) durch diese Maßnahme positiv beeinflusst wurde, obwohl zu diesen Zeitpunkten die Erkrankung bereits weit fortgeschritten und der initial kurativ intendierte Ansatz verfehlt worden war (OS2 OP+:13,5 Monate, OS2

OP-:10,5 Monate, $p=0,015$; OS3 OP+:6,4 Monate, OS3 OP-:4,5 Monate $p=0,009$). Tatsächlich umfasst der Begriff „durchgeführte Operation“ nicht nur Eingriffe mit kurativem Ansatz, sondern schließt auch alle palliativen Operationen mit ein. Da diese unter anderem durch die Behandlung der Symptome und Komplikationen sowohl einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität, als auch auf das Überleben der Erkrankten haben können (103,104), ist es verständlich, dass eine Operation in der Krankengeschichte ebenfalls zu einem späten Zeitpunkt der Erkrankung positive Auswirkungen haben kann. Diesem entspricht, dass zwischen den Gruppen „SecondL“ und „FirstL“ ein signifikanter Unterschied bezüglich einer stattgehabten Operation in der Krankengeschichte auftrat ($p=0,046$). Mehrfachtherapierte wurden im Rahmen ihres Pankreaskarzinoms häufiger operiert als Patienten, die nur eine First-line Therapie erhielten.

Einen signifikanten Einfluss stellte in dieser Arbeit zudem die **Behandlungsintention** (kurativ vs. palliativ) dar. Sowohl das Gesamtüberleben der „SecondL“-Patienten (OS1), als auch das Überleben ab First- (OS2) und Second-line Therapie (OS3) waren bei einer kurativ intendierten Behandlung in der Krankengeschichte signifikant länger als bei einer rein palliativen Therapie (OS1: $p<0,001$, OS2: $p=0,009$, OS3: $p=0,008$). In der multivariaten Analyse erwiesen sich diese Unterschiede jedoch als nicht signifikant. Besteht eine kurative Absicht, wird versucht den Tumor radikal und ohne Rückstände zu entfernen, da dies die einzige Chance auf Heilung ist (2,101). Ein Vorteil im Gesamtüberleben ist somit leicht nachzuvollziehen und konnte bereits in früheren Studien nachgewiesen werden (105). Weshalb jedoch bei Rezidiv nach einer kurativ intendierten Operation das Überleben ab First- bzw. Second-line Therapie verlängert ist, lässt sich an Hand dieser Überlegung nicht erklären. Wie es scheint haben Patienten, die initial primär operabel sind, generell einen anderen Krankheitsverlauf als Patienten, welche nur mehr eine palliative Therapie erhalten können. Dies könnte an unterschiedlichen Tumoreigenschaften (wie z.B. Metastasierungsverhalten) liegen, die sich ebenfalls im Falle eines Rezidivs von Vorteil für die Betroffenen erweisen. Das Wissen auf diesem Gebiet ist jedoch heutzutage noch sehr beschränkt und könnte Gegenstand weiterer Studien werden.

Kein signifikanter Unterschied ergab sich bezüglich des **Resektionsstatus** in den Gruppen „SecondL“ und „FirstL“. Dieses Ergebnis scheint vor dem Hintergrund, dass

nur eine radikale Operation mit kompletter Resektion zur Heilung führen kann (50) und mehrere Studien einen positiven Einfluss einer R0-Resektion auf das Überleben nachweisen konnten, zunächst fraglich (106,107). Es gibt jedoch mehrere Ansätze, die eine Erklärungsmöglichkeit bieten. Zum einen muss bedacht werden, dass die jeweiligen Gruppen zu einem Zeitpunkt auf Unterschiede geprüft wurden, an welchem die Erkrankung bereits in einem fortgeschrittenen Stadium vorlag. In Studien wurden R0-Resektionen mit kleineren Tumorgrößen und früheren T- und N-Stadien in Verbindung gebracht (106), was zum Teil das bessere Überleben erklärt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung lag jedoch bei allen Patienten das Stadium III oder IV vor und somit ist es möglich, dass sich der Vorteil einer R0-Resektion relativiert hatte. Zum anderen wurde lediglich ein positiver Einfluss auf das Überleben gezeigt, wenn eine R0-Resektion ohne Nachresektion erreicht wurde. Ein von R1 auf R0 nachresizierter Tumorrand zeigte in der Literatur keinen Unterschied zur R1-Resektion (106,107). Dieses Detail wurde in unserer Arbeit nicht berücksichtigt, da es für die weiterführende Therapieentscheidung und somit in der Praxis keine Relevanz hat. Nach einer kurativ intendierten Operation erhalten sowohl R0-, als auch R1-resizierte Patienten auf Grundlage der CONKO-001 Studie eine adjuvante Therapie, da für beide Gruppen ein Nutzen nachgewiesen wurde (108). Der Resektionsstatus stellt somit in dieser Arbeit kein spezifisches Merkmal von Second-line Patienten dar.

Passend zu den hier genannten Erklärungsansätzen zeigten sich ebenfalls die Überlebenszeiten der „SecondL“-Patienten je nach Resektionsstatus. Diese unterschieden sich nicht signifikant, jedoch lag beim Gesamtüberleben (OS1) eine, wie in der Literatur beschriebene (106,109), eindeutig positive Tendenz bei R0-Resektion (OS1 R0:27,0 Monate, OS1 R1/R2:17,9 Monate) vor, $p=0,287$.

Zusammengefasst bleibt zu sagen, dass die komplette und radikale Tumorresektion einen eindeutigen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hat, diese jedoch kein spezifisches Merkmal von Second-line Patienten darstellt.

Ein weiterer Bestandteil der durchgeführten Maßnahmen und Diagnostik im Rahmen der Patientenbetreuung war die Messung des **CA 19-9** Wertes, sowie die Erhebung des **Karnofsky-Indexes** bei Erstdiagnose und ebenfalls zu Beginn jeder palliativen Therapie. Wie bereits bekannt, sind hohe Werte des Tumormarkes bei Erstdiagnose und vor Beginn der First-line Therapie, sowie ein reduzierter Karnofsky-Index, mit einer schlechten Prognose assoziiert (43,44,110,111). In dieser Arbeit interessierten

zunächst diese Zusammenhänge in Bezug auf die Second-line Therapie. Dabei zeigte sich ebenfalls ein umgekehrter Zusammenhang zwischen den beschriebenen Werten und dem Überleben: erhöhte CA 19-9 Werte vor Beginn der Second-line Therapie gingen mit einem signifikant schlechteren Überleben ab diesem Zeitpunkt einher (OS3 CA19-9 ≤ 37 U/ml:8,3 Monate, OS3 CA19-9 $>37-\leq 1000$ U/ml:7,2 Monate, OS3 CA19-9 >1000 U/ml:5,4 Monate, $p < 0,001$). Auch ein reduzierter KI ($\leq 80\%$) verkürzte das OS3 signifikant (OS3 KI 100-90:7,3 Monate, OS3 KI ≤ 80 :4,1 Monate, $p = 0,002$). Der zweitgenannte Zusammenhang zeigte sich in der multivariaten Analyse unabhängig von weiteren Einflussfaktoren, was für den prognostischen Wert des KI spricht. Vergleichbare negative Zusammenhänge bezüglich der zwei Werte finden sich ebenfalls in anderen Studien (83,112,113). Dies deutet darauf hin, dass sowohl der KI als auch der CA 19-9 Wert zu Beginn der Second-line Therapie von prognostischer Bedeutung für das Gelingen bzw. den Nutzen der Second-line Therapie sind. Für diese Annahme sprechen ebenfalls die signifikanten Unterschiede zwischen „SecondL“- und „FirstL“-Gruppen bezüglich des Karnofsky-Indexes. Erkrankte, welche eine Mehrlinientherapie erhielten („SecondL“), hatten sowohl einen signifikant besseren Allgemeinzustand vor Beginn der ersten palliativen Therapie, gemessen als KI2 ($p < 0,001$), als auch bei Diagnosestellung, KI1 ($p = 0,005$), als Patienten, bei denen die Behandlung nach dem ersten Therapieregime endete. Zur endgültigen Bestätigung dieser Aussage bedarf es jedoch noch einer prospektiven Validierung, da rein retrospektive Arbeiten keine Hypothesenprüfung zulassen.

Ein erhöhter CA 19-9 Wert vor Beginn der palliativen First-line Therapie, sowie ein reduzierter KI zu diesem Zeitpunkt hatten, anders als erwartet, keinen negativen Einfluss auf das Überleben ab First-line Therapie (OS2) (OS2 ≤ 37 U/ml:11,7 Monate, OS2 $37-\leq 1000$ U/ml:10,6 Monate, OS3 >1000 U/ml:11,3 Monate, $p = 0,873$; OS2 KI100-90:11,4 Monate, OS2 KI ≤ 80 :19,8 Monate, $p = 0,925$) (44,110). Im Vergleich zur Second-line Gruppe, in welche nur ein bestimmter Teil der Patienten eingeschlossen werden konnte, handelt es sich bei der First-line Gruppe um eine große, inhomogene Gruppe, da die Therapie bei einem Großteil der Patienten empfohlen und durchgeführt wird (4). Des Weiteren lagen nicht bei allen Erkrankten Daten bezüglich des Tumormarkers vor. Es ist deshalb möglich, dass die Ergebnisse etwas verzerrt und aus diesem Grund ohne Signifikanz bleiben.

Die oben beschriebenen Zusammenhänge zeigten sich jedoch beim Überleben ab ED (OS1). Hohe CA 19-9 Werte waren sowohl in der univariaten als auch in anschließend

in der multivariaten Analyse signifikant mit einem schlechteren OS1 assoziiert, $p < 0,001$ bzw. $p = 0,001$. Der CA 19-9 Wert kann somit als unabhängiger Prognosefaktor gewertet werden. Ein reduzierter Karnofsky-Index zu diesem Zeitpunkt verschlechterte ebenfalls die Prognose, wobei besonders signifikante Ergebnisse beim Vergleich des KI 100% vs. $KI \leq 90\%$ erreicht wurden ($p = 0,017$). Die Daten korrelieren mit der Literatur, in welcher diese negativen Zusammenhänge beschrieben sind (43,44,110,111).

Neben dem etablierten Tumormarker CA 19-9 gibt es weitere Biomarker in der Diagnostik des Pankreaskarzinoms, welche Hinweise auf ein malignes Geschehen oder auf ein Fortschreiten der Erkrankung bzw. entstehende Komplikationen geben können. Die prognostische Bedeutung ist jedoch noch nicht endgültig geklärt. In diesem Zusammenhang wurden vor Beginn der First-line Therapie folgende Laborwerte ermittelt und deren Einfluss auf das OS2 bzw. OS3 untersucht: AST und ALT als Zeichen einer Leberbeteiligung; Hämoglobin als Indiz für eine Tumoranämie; das Gesamtbilirubin als Cholestaseparameter und Kreatinin als allgemeines Zeichen einer Nierenschädigung (2,36). Häufig bereits als Prognosefaktor diskutiert wird das **Gesamtbilirubin**. Studien zeigten, dass erhöhte Werte außerhalb des Normbereiches vor Beginn der palliativen Therapie oder zum Zeitpunkt des Rezidives mit einem verkürzten Überleben assoziiert sind (44,114). Gleiches wurde auch in dieser Arbeit gezeigt. Bei Bilirubinwerten im Normbereich war das Überleben ab First-line Therapie signifikant prolongiert ($OS2 \leq 1,1:11,7$ Monate, $OS2 > 1,1:8,6$ Monate, $p = 0,006$). Erhöhtes Gesamtbilirubin kann ein Indiz für eine Leberschädigung durch Metastasen oder einer tumorbedingten Cholestase durch Kompression der Gallengänge mit einem konsekutiven Aufstau sein und zeigt oft ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium an (114). Der negative Zusammenhang zwischen der Höhe des Laborwertes und dem Überleben ist somit gut erklärbar und so verwundert es auch nicht, dass die ebenfalls erhobenen OS3-Werte der Patienten in gleicher Weise durch die Höhe des Gesamtbilirubins beeinflusst werden ($OS3 \leq 1,1:5,3$ Monate, $OS3 > 1,1:3,4$ Monate, $p = 0,034$). Bei getrennter Betrachtung der beiden Patientengruppen, „SecondL“ und „FirstL“, hingegen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,589$). In beiden Gruppen war die Anzahl an Patienten mit erhöhten Gesamtbilirubinwerten, ähnlich wie in der Literatur beschrieben, auf eine kleine Zahl begrenzt, der Großteil zeigte Werte im Normbereich (44). Der Bilirubinwert steht somit im Verdacht ein Prognosefaktor zu sein, jedoch kann er nicht als Charakteristikum der Second-line Patienten gewertet werden.

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „FirstL“ und „SecondL“ konnten bezüglich des Laborwertes **Hämoglobin (Hb)** vor Beginn der Palliativtherapie festgestellt werden ($p=0,039$). Patienten der Gruppe „FirstL“ wiesen häufiger niedrige Werte ($<13\text{g/dl}$) auf, als Erkrankte, welche mindestens eine Second-line Therapie erhielten. Insgesamt zeigte jedoch ein Großteil aller Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung einen reduzierten Hb-Wert auf. Ein Abfall des Hb-Levels kann, neben chronischen Blutungen, Chemotherapie Nebenwirkungen oder einer Knochenmarksinfiltration viele weitere Ursachen haben. Bei chronisch Kranken, so wie es bei Tumorkranken der Fall ist, wird der Abfall zusätzlich auf die tumorinduzierte Aktivierung des Immunsystems und eine inflammatorische Reaktion zurückgeführt. Dabei kommt es unter anderem zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren, was in der Literatur häufig mit einem schlechteren Überleben in Verbindung gebracht wird (115,116). Dies könnte als Erklärungsansatz für die signifikant höheren Hb-Werte der Second-line Patienten dienen. Tatsächlich finden sich jedoch viele Studien, in denen der Hb-Wert keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat (44,83,114). Wie bereits erwähnt gibt es viele Gründe für einen Abfall des Hbs, umso schwerer ist es einen bestimmten und signifikanten Zusammenhang zu ermitteln. So war der Anteil an Second-line Patienten mit normwertigem Hb auch in dieser Arbeit zwar signifikant höher, bezüglich der Überlebenszeiten zeigte sich jedoch keine signifikante Korrelation. Ein hoher Hb-Wert ($\geq 13\text{g/dl}$) vor Beginn der Palliativtherapie kann somit als Charakteristikum der Second-line Patienten gewertet werden, jedoch ist er, entsprechend der erhobenen Daten, nicht von prognostischer Bedeutung für das Überleben der Erkrankten.

Im Verlauf der Untersuchung der AST- und ALT-Werte ergaben sich sehr interessante und zum Teil signifikante Zusammenhänge. Entgegen der Erwartung waren erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte, **ALT**, ($\geq 42\text{U/l}$) mit einem signifikant längeren Überleben assoziiert und zwar sowohl ab First-line, als auch ab Second-line Therapie (OS2 bzw. OS3, $p=0,017$ bzw. $p=0,025$). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Studie von Cubiella et al. aus dem Jahr 1999 (111). Ebenfalls hier gingen erhöhte Werte der ALT in der univariaten Analyse mit einem signifikant längeren Überleben einher ($p=0,005$). In der Literatur ist dieser Zusammenhang nicht weiter beschrieben. Ein möglicher Erklärungsansatz könnte ein Zusammenhang zwischen Chemotherapieansprechen und leichter Leberschädigung sein, bei welchem ein Anstieg der ALT als Zeichen des

Therapieerfolges gewertet werden könnte. Dieser Ansatz ist jedoch rein spekulativ und müsste in Studien untersucht werden.

Die Werte der Aspartat-Aminotransferase (**AST**) zeigten keinen Einfluss bezüglich des Überlebens von Second-line Patienten. Unterschiede, welche das Signifikanzniveau nur geringfügig überschritten, wurden jedoch beim Vergleich der Patientengruppen „SecondL“ und „FirstL“ gefunden, wobei Mehrfachtherapierte häufiger Werte im Normbereich aufwiesen. Ein kräftiger Anstieg des AST- Wertes kann Zeichen einer starken Leberschädigung sein. Ein Unterschied zwischen den zwei Patientengruppe zugunsten der „SecondL“- Gruppe ist somit nachvollziehbar.

Zusammenfassend sind folgende Parameter der klinischen Maßnahmen und Diagnostik charakterisierend für die untersuchten Second-line Patienten dieser Arbeit: Operationen in der Krankengeschichte (kurativer oder palliativer Ansatz), ein guter Allgemeinzustand, sowohl bei ED als auch vor Beginn der Palliativtherapie und ein höherer Hämoglobinspiegel, ebenfalls vor Beginn der palliativen First-line Therapie. Operation und AZ vor Beginn der Palliativtherapie sind gleichfalls von signifikanter Bedeutung bezogen auf das Überleben ab Second-line Therapie (OS3) der Erkrankten. Weitere Faktoren, die das OS3 signifikant beeinflussten, waren: die Höhe des Tumormarkers CA 19-9, die Behandlungsintention, sowie das Leberenzym ALT und das Gesamtbilirubin.

Hatten bestimmte Therapien, die Therapiedauer oder die Teilnahme an einer klinischen Studie einen Einfluss auf die Second-line Therapie?

In diese Arbeit wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Verlauf ihrer Erkrankung eine palliative Chemotherapie erhielten. Dabei nahm ein Großteil, nämlich 80,6% aller Erkrankten im Laufe der Therapie mindestens einmal an einer Studie teil. In der Gruppe der „SecondL“-Patienten war dieser Anteil mit 86,1% signifikant höher als bei Patienten, die ausschließlich eine First-line Therapie erhielten (74,3%), $p=0,001$. Da die Meinungen auf dem Gebiet der Second-line Therapien differieren und keine internationalen Behandlungsstandards bezüglich der Second-line Therapien existieren (117), ist die hohe Anzahl an **Studienteilnahmen** in dieser Gruppe nicht verwunderlich. Einen Einfluss auf das Überleben konnte jedoch allein durch eine Studienteilnahme zu keinem Zeitpunkt nachgewiesen werden.

Ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „SecondL“ und „FirstL“ ergaben sich im Hinblick auf die First-line **Therapiedauer** ($p < 0,001$). Fast 60% der Second-line Patienten, jedoch nur 38% der First-line Patienten, wiesen eine Therapiedauer oberhalb des Medians von 3,9 Monaten auf. Zum Abbruch der Therapie kommt es unter anderem bei Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie bei fehlender Ansprechbarkeit auf die gewählte Chemotherapie, bei zu dominanten Nebenwirkungen oder bei bestehender Unverträglichkeit. All dies sind Situationen, die häufig mit einem reduzierten Allgemeinzustand einhergehen, was die signifikanten Unterschiede zwischen den zwei untersuchten Gruppen erklären könnte. Übereinstimmend mit dieser Theorie zeigten sich die Überlebensdaten entsprechend der Länge der First-line Therapie. Bei einer Dauer von $>3,9$ Monaten lag das Überleben ab First-line Therapie (OS2) bei 15 Monaten und war damit signifikant länger als bei kürzerer Therapiedauer ($\leq 3,9$ Monate), $p < 0,001$. Dort betrug das OS2 lediglich 7 Monate. Auch das Überleben ab Second-line Therapie zeigte signifikante Unterschiede je nach Dauer der First-line Therapie, $p = 0,002$. Eine lange Therapiedauer war mit einem medianen Überleben von 6,4 Monaten assoziiert, bei kurzer Behandlung war dieses auf 4,2 Monate reduziert. Bereits in früheren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen der Therapielänge und dem Überleben der Patienten vermutet und die Therapielänge entsprechend als ein wichtiger Prognosefaktor diskutiert (118). In dieser Arbeit konnten die signifikanten Unterschiede in der univariaten, bezüglich des Überleben ab First-line Therapie (OS2) ebenfalls in der multivariaten Analyse gezeigt werden. Die Therapiedauer scheint somit ein unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben der Second-line Patienten zu sein. Dies könnte von Bedeutung für den klinischen Alltag werden, wo das Wissen um diesen Zusammenhang einen Einfluss auf die Therapieentscheidung bekommen könnte.

Bezüglich der **Therapieart** zeigte sich keine der verwendeten First-line Therapieregime als charakteristisch für die Gruppe der „SecondL“-Patienten ($p = 0,226$). Auch erwies sich interessanterweise keine der First-line bzw. Second-line Therapien (Mono- und Kombinationschemotherapie) als vorteilhaft in Bezug auf das Überleben der Patienten. Dieser Arbeit zufolge ist somit besonders das Erhalten weiterführender Therapien an sich von Bedeutung, ohne dass eine genauere Angabe zur Art gemacht werden kann. Hier wäre es von Vorteil weitere Studien anzuschließen, um diesbezüglich genauere Daten ermitteln zu können.

Zusammenfassung und Ausblick

Im Verlauf dieser Arbeit konnten mehrere allgemeine Unterschiede zwischen First-line und Second-line Patienten ermittelt werden. Charakteristisch für Mehrfachtherapierte waren unter anderem die positive Familienanamnese, eine vorangehende chronische Pankreatitis und eine Operation in der Krankengeschichte. Des Weiteren zeigte sich ein guter bis sehr guter Allgemeinzustand sowohl bei Diagnosestellung als auch vor Beginn der First-line Therapie als Charakteristikum dieser Patientengruppe und ebenfalls, möglicherweise mit einem guten AZ in Zusammenhang stehend, eine längere First-line Therapiedauer.

Da bis dato kaum Behandlungsstandards im Bereich der Second-line Therapien existieren, müssen anderen Möglichkeiten geschaffen werden, dieser Situation entsprechend des Grundsatzes „evidence based medicine“ zu begegnen. Die Ermittlung und somit das Wissen um bestimmte Merkmale bei Second-line Patienten gibt zusätzliche Informationen und kann als Hilfestellung bei der Therapieentscheidung im klinischen Alltag von Bedeutung sein.

In der Arbeit wurde des Weiteren nach Faktoren gesucht, die das Überleben der Second-line Patienten beeinflussen. Signifikante Ergebnisse konnten in der univariaten Analyse bezüglich des Gradings, einer stattgehabten Operation, der Behandlungsintention, des CA 19-9 Wertes sowohl bei Erstdiagnose als auch vor Beginn der Second-line Therapie, des Karnofsky-Indexes vor Beginn der Second-line Therapie, der Laborwerte ALT und Bilirubin vor Beginn der First-line Therapie und der First-line Therapiedauer gefunden werden. Die Einflussfaktoren CA 19-9 Wert bei ED, Karnofsky-Index vor Second-line Therapie und First-line Therapiedauer konnten in der multivariaten Analyse bestätigt werden.

Neben dem Wissen um Patientenmerkmale, die charakteristisch für Second-line Patienten sind, ist ebenfalls die Kenntnis von Einflussfaktoren von großem Interesse im klinischen Alltag. So muss bei einem Patienten, mit frühzeitigem Krankheitsprogress unter First-line Therapie, bei der Abwägung einer weiterführenden Therapie der signifikant negative Einfluss auf das Überleben einer kurzen Ersttherapiedauer bedacht werden, was somit die Entscheidung erleichtern und möglicherweise sogar verbessern kann. Diese Idee wurde in der sich auf die Resultate dieser Dissertation stützende Veröffentlichung „*Second-line treatment in pancreatic cancer patients: who profits? - Results from the CONKO-study group*“ weiterentwickelt und objektiviert. Mit den Ergebnissen dieser Arbeit als Grundbaustein wurde dort ein Prognosemodell entwickelt,

welches Patienten anhand ihres AZ (gemessen als Karnofsky-Index), ihres CA19-9 Wertes vor Beginn der Second-line Therapie und der First-line Therapiedauer und eines für diese Faktoren entwickelten Punktesystem in drei Prognosekategorien einteilt. Durch dieses Modell kann die Suche nach Patienten, die besonders von einer Second-line Therapie profitieren würden, sehr erleichtert werden. Da es bis zu dem heutigen Zeitpunkt weitestgehend an Therapiestandards fehlt, ist ein einfach anwendbares und kostengünstiges Modell von enormem Interesse. Natürlich bedarf es einer weiteren Validierung des Prognosemodells durch klinische Anwendung. Auch darf die molekulare Forschung nicht vernachlässigt werden, da sie eine wichtige Chance auf neue Therapiemöglichkeiten und Biomarker darstellt und damit neben klinischen Untersuchungen zu einer weiteren Verbesserung der immer noch katastrophalen Prognose beim Pankreaskarzinom beitragen kann.

6 Literaturverzeichnis

1. Stieler JM, Oettle H. Aktuelle Diagnostik und Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. September 2005;130(38):2146–8.
2. Reissfelder C, Koch M, Büchler MW, Weitz J. [Pancreatic carcinoma]. *Chirurg*. November 2007;78(11):1059–71.
3. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, u. a. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. Juni 1997;15(6):2403–13.
4. Seufferlein T, Porzner M, Becker T, Budach V, Ceyhan G, Esposito I, u. a. [S3-guideline exocrine pancreatic cancer]. *Z Gastroenterol*. Dezember 2013;51(12):1395–440.
5. Choi JG, Seo JH, Oh SC, Choi CW, Kim JS. A Phase II Trial of Gemcitabine plus Capecitabine for Patients with Advanced Pancreatic Cancer. *Cancer Res Treat*. Juni 2012;44(2):127–32.
6. Demols A, Peeters M, Polus M, Marechal R, Gay F, Monsaert E, u. a. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II study. *Br J Cancer*. 27. Februar 2006;94(4):481–5.
7. Rahma OE, Duffy A, Liewehr DJ, Steinberg SM, Greten TF. Second-line treatment in advanced pancreatic cancer: a comprehensive analysis of published clinical trials. *Ann Oncol*. August 2013;24(8):1972–9.
8. Cantore M, Rabbi C, Fiorentini G, Oliani C, Zamagni D, Iacono C, u. a. Combined irinotecan and oxaliplatin in patients with advanced pre-treated pancreatic cancer. *Oncology*. 2004;67(2):93–7.
9. Robert Koch- Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Vorname). *Krebs in Deutschland 2007/2008*. 8. Auflage. Berlin; 2012. 136 p.
10. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an update. *Dig Dis*. 2010;28(4-5):645–56.
11. Hart AR, Kennedy H, Harvey I. Pancreatic cancer: a review of the evidence on causation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. März 2008;6(3):275–82.

12. Birth M, Ittel TH, Pereira PL. Hepatobiliäre und Pankreastumoren. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 2010. 493 p.
13. Gukovsky I, Li N, Todoric J, Gukovskaya A, Karin M. Inflammation, Autophagy, and Obesity: Common Features in the Pathogenesis of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. Juni 2013;144(6):1199–209.
14. Wörmann SM, Algül H. Risk factors and therapeutic targets in pancreatic cancer. *Front Oncol*. 2013;3:282.
15. Raymond L, Bouchardy C. [Risk factors of cancer of the pancreas from analytic epidemiologic studies]. *Bull Cancer*. 1990;77(1):47–68.
16. Heuch I, Kvåle G, Jacobsen BK, Bjelke E. Use of alcohol, tobacco and coffee, and risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer*. November 1983;48(5):637–43.
17. Wittel UA, Momi N, Seifert G, Wiech T, Hopt UT, Batra SK. The pathobiological impact of cigarette smoke on pancreatic cancer development (review). *Int J Oncol*. Juli 2012;41(1):5–14.
18. Pandol SJ, Apte MV, Wilson JS, Gukovskaya AS, Edderkaoui M. The burning question: Why is smoking a risk factor for pancreatic cancer? *Pancreatol*. Juli 2012;12(4):344–9.
19. Duell EJ. Epidemiology and potential mechanisms of tobacco smoking and heavy alcohol consumption in pancreatic cancer. *Mol Carcinog*. Januar 2012;51(1):40–52.
20. Tranah GJ, Holly EA, Wang F, Bracci PM. Cigarette, cigar and pipe smoking, passive smoke exposure, and risk of pancreatic cancer: a population-based study in the San Francisco Bay Area. *BMC Cancer*. 2011;11:138.
21. Stevens RJ, Roddam AW, Beral V. Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 12. Februar 2007;96(3):507–9.
22. Riegert-Johnson DLDL, Boardman LALA, Hefferon TT, Roberts MM, Herausgeber. Cancer Syndromes [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2009 [zitiert 30. August 2012]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249757>
23. Cowgill SM, Muscarella P. The genetics of pancreatic cancer. *The American Journal of Surgery*. September 2003;186(3):279–86.
24. Malkin D. Li-fraumeni syndrome. *Genes Cancer*. April 2011;2(4):475–84.

25. Neglia JP, FitzSimmons SC, Maisonneuve P, Schöni MH, Schöni-Affolter F, Corey M, u. a. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis and Cancer Study Group. N Engl J Med. 23. Februar 1995;332(8):494–9.
26. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2006. 637 p.
27. Riede U-N, Werner M, Schaefer H-E. Allgemeine und spezielle Pathologie. 5.Auflage Aufl. Stuttgart: G; 2004. 1236 p.
28. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M. Harrisons Innere Medizin. 17.Auflage Aufl. Berlin: ABW-Verlag; 2008. 1686 p.
29. Klöppel G, Solcia E, Longnecker DS, Capella C, Sobin LH. Histological Typing of Tumours of the Exocrine Pancreas, WHO International Histological Classification of Tumours. 2. Auflage. Berlin: Springer- Verlag; 1996. 61 p.
30. Grützmann R, Post S, Saeger HD, Niedergethmann M. Intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN) of the pancreas: its diagnosis, treatment, and prognosis. Dtsch Arztebl Int. November 2011;108(46):788–94.
31. Furukawa T. Molecular pathology of pancreatic cancer: implications for molecular targeting therapy. Clin Gastroenterol Hepatol. November 2009;7(11 Suppl):35–9.
32. Hong S-M, Park JY, Hruban RH, Goggins M. Molecular signatures of pancreatic cancer. Arch Pathol Lab Med. Juni 2011;135(6):716–27.
33. Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization Classification of Tumours - Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2000. 314 p.
34. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. Lancet. 13. August 2011;378(9791):607–20.
35. Lüttges J, Zamboni G, Klöppel G. Recommendation for the examination of pancreaticoduodenectomy specimens removed from patients with carcinoma of the exocrine pancreas. A proposal for a standardized pathological staging of pancreaticoduodenectomy specimens including a checklist. Dig Surg. 1999;16(4):291–6.
36. Freelove R, Walling AD. Pancreatic cancer: diagnosis and management. Am Fam Physician. 1. Februar 2006;73(3):485–92.

37. Holly EA, Chaliha I, Bracci PM, Gautam M. Signs and symptoms of pancreatic cancer: a population-based case-control study in the San Francisco Bay area. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Juni 2004;2(6):510–7.
38. Gullo L, Tomassetti P, Migliori M, Casadei R, Marrano D. Do early symptoms of pancreatic cancer exist that can allow an earlier diagnosis? *Pancreas.* März 2001;22(2):210–3.
39. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, u. a. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol.* Juni 2005;7(5):189–97.
40. Lothar Thomas. *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für medizinische Diagnostik.* 7. Aufl. Frankfurt/Main: TH-Books; 2008. 2016 p.
41. Singh S, Tang S, Sreenarasimhaiah J, Lara LF, Siddiqui A. The clinical utility and limitations of serum carbohydrate antigen (CA19-9) as a diagnostic tool for pancreatic cancer and cholangiocarcinoma. *Dig Dis Sci.* August 2011;56(8):2491–6.
42. Zhao X-Y, Yu S-Y, Da S-P, Bai L, Guo X-Z, Dai X-J, u. a. A clinical evaluation of serological diagnosis for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* April 1998;4(2):147–9.
43. Boeck S, Stieber P, Holdenrieder S, Wilkowski R, Heinemann V. Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer. *Oncology.* 2006;70(4):255–64.
44. Haas M, Heinemann V, Kullmann F, Laubender RP, Klose C, Bruns CJ, u. a. Prognostic value of CA 19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results from a multicenter, pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* April 2013;139(4):681–9.
45. Tummala P, Junaidi O, Agarwal B. Imaging of pancreatic cancer: An overview. *J Gastrointest Oncol.* September 2011;2(3):168–74.
46. Gräter. *Klinik und Diagnostik des Pankreaskarzinoms.* PRAXIS. 1. Juni 2005;94(22):925–32.
47. Helmstaedter L, Riemann JF. Pancreatic cancer--EUS and early diagnosis. *Langenbecks Arch Surg.* November 2008;393(6):923–7.
48. Tyng CJ, Almeida MFA, Barbosa PN, Bitencourt AG, Berg JAA, Maciel MS, u. a. Computed tomography-guided percutaneous core needle biopsy in pancreatic tumor diagnosis. *World J Gastroenterol.* 28. März 2015;21(12):3579–86.

49. Saif MW. Pancreatic neoplasm in 2011: an update. *JOP*. Juli 2011;12(4):316–21.
50. Delperio J-R, Turrini O. [Ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: a critical study of R1 resection rates]. *Bull Cancer*. Dezember 2008;95(12):1193–8.
51. Stieler JM, Oettle H. [Up-to-date diagnosis and treatment of advanced pancreatic cancer]. *Dtsch Med Wochenschr*. 23. September 2005;130(38):2146–8.
52. Seufferlein T, Adler G. [The S3 guideline exocrine pancreatic cancer]. *Med Klin (Munich)*. 15. November 2009;104(11):869–74.
53. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, u. a. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 8. September 2010;304(10):1073–81.
54. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, u. a. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 17. Januar 2007;297(3):267–77.
55. Welsch T, Büchler MW, Schmidt J. [Surgery for pancreatic cancer]. *Z Gastroenterol*. Dezember 2008;46(12):1393–403.
56. Strobel O, Berens V, Hinz U, Hartwig W, Hackert T, Bergmann F, u. a. Resection after neoadjuvant therapy for locally advanced, „unresectable“ pancreatic cancer. *Surgery*. September 2012;152(3 Suppl 1):33–42.
57. Herreros-Villanueva M, Hijona E, Cosme A, Bujanda L. Adjuvant and neoadjuvant treatment in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 14. April 2012;18(14):1565–72.
58. Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB, Fox CA, Cwynarski MT, Diffey BL, u. a. Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomised, multicentre trial. *Br Med J*. 13. Dezember 1980;281(6255):1589–91.
59. Palmer KR, Kerr M, Knowles G, Cull A, Carter DC, Leonard RC. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg*. Juni 1994;81(6):882–5.
60. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK, u. a. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol*. August 1996;7(6):593–600.
61. Oettle H, Pelzer U, Stieler J, Riess H. Adjuvante und palliative Therapie des Pankreaskarzinoms. *Der Onkologe*. 30. Mai 2010;16(6):595–603.

62. Lionetto R, Pugliese V, Bruzzi P, Rosso R. No standard treatment is available for advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer*. Juni 1995;31A(6):882–7.
63. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, u. a. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 12. Mai 2011;364(19):1817–25.
64. Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC, Brambs H-J, Feuerbach S, Grabenbauer G, u. a. [S3-Guidelines „Exocrine pancreatic cancer“ 2007]. *Z Gastroenterol*. Juni 2007;45(6):487–523.
65. Seufferlein T, Porzner M, Heinemann V, Tannapfel A, Stuschke M, Uhl W. Ductal pancreatic adenocarcinoma. *Dtsch Arztebl Int*. 30. Mai 2014;111(22):396–402.
66. Oettle H, Arnold D, Esser M, Huhn D, Riess H. Paclitaxel as weekly second-line therapy in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Anticancer Drugs*. September 2000;11(8):635–8.
67. Kulke MH, Blaszkowsky LS, Ryan DP, Clark JW, Meyerhardt JA, Zhu AX, u. a. Capecitabine plus erlotinib in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 20. Oktober 2007;25(30):4787–92.
68. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dörken B, u. a. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer*. Juli 2011;47(11):1676–81.
69. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, u. a. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol*. 10. August 2014;32(23):2423–9.
70. Altwegg R, Ychou M, Guillaumon V, Thezenas S, Senesse P, Flori N, u. a. Second-line therapy for gemcitabine-pretreated advanced or metastatic pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 28. März 2012;18(12):1357–64.
71. WHO :: Global Database on Body Mass Index [Internet]. [zitiert 3. Februar 2013]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
72. Hallbach J. *Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg*. 2. Aufl. München: Thieme Verlag; 2006. 488 p.

73. Pelzer U, Hilbig A, Sinn M, Stieler J, Bahra M, Dörken B, u. a. Value of carbohydrate antigen 19-9 in predicting response and therapy control in patients with metastatic pancreatic cancer undergoing first-line therapy. *Front Oncol.* 2013;3:155.
74. ECOG Performance Status [Internet]. [zitiert 5. Februar 2013]. Verfügbar unter: http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html
75. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer.* 1. Mai 1984;53(9):2002–7.
76. Gerd Herold und Mitarbeiter. *Innere Medizin 2012.* 7. Aufl. Köln; 2012. 931-937 p.
77. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004;1–3.
78. Robert Koch-Institut, Herausgeber. *Krebs in Deutschland 2009/2010.* 9. Auflage. Berlin; 2013. 150 p.
79. Zaanan A, Trouilloud I, Markoutsaki T, Gauthier M, Dupont-Gossart A-C, Lecomte T, u. a. FOLFOX as second-line chemotherapy in patients with pretreated metastatic pancreatic cancer from the FIRGEM study. *BMC Cancer.* 2014;14:441.
80. Bethea TN, Kitahara CM, Sonderman JS, Patel AV, Harvey C, Knutsen SF, u. a. A pooled analysis of body mass index and pancreatic cancer mortality in African Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Oktober 2014;23:2119.
81. Reni M, Berardi R, Mambrini A, Pasetto L, Cereda S, Ferrari VD, u. a. A multi-centre retrospective review of second-line therapy in advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* September 2008;62(4):673–8.
82. Inal A, Kos FT, Algin E, Yildiz R, Berk V, Tugba Unek I, u. a. Prognostic factors in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine alone or gemcitabine plus cisplatin: retrospective analysis of a multicenter study. *J BUON.* März 2012;17(1):102–5.
83. Maréchal R, Demols A, Gay F, De Maertelaere V, Arvanitaki M, Hendlisz A, u. a. Prognostic factors and prognostic index for chemo-naïve and gemcitabine-refractory patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology.* 2007;73(1-2):41–51.
84. Pinho AV, Chantrill L, Rooman I. Chronic pancreatitis: a path to pancreatic cancer. *Cancer Lett.* 10. April 2014;345(2):203–9.

85. Chu CK, Mazo AE, Goodman M, Egnatashvili V, Sarmiento JM, Staley CA, u. a. Preoperative diabetes mellitus and long-term survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. Februar 2010;17(2):502–13.
86. Kang SP, Saif MW. Clinical outcome of pancreatic cancer patients with diabetes mellitus: is diabetes a poor prognostic factor? Highlights from the „2010 ASCO Annual Meeting“. Chicago, IL, USA. June 4-8, 2010. *JOP*. 2010;11(4):334–5.
87. Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, Mizuno S, Sasahira N, Kogure H, u. a. Clinical outcomes of chemotherapy for diabetic and nondiabetic patients with pancreatic cancer: better prognosis with statin use in diabetic patients. *Pancreas*. März 2013;42(2):202–8.
88. Hwang A, Narayan V, Yang Y-X. Type 2 diabetes mellitus and survival in pancreatic adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer*. 15. Januar 2013;119(2):404–10.
89. Schulte A, Pandeya N, Tran B, Fawcett J, Fritschi L, Risch HA, u. a. Cigarette smoking and pancreatic cancer risk: more to the story than just pack-years. *Eur J Cancer*. März 2014;50(5):997–1003.
90. Pelucchi C, Galeone C, Polesel J, Manzari M, Zucchetto A, Talamini R, u. a. Smoking and body mass index and survival in pancreatic cancer patients. *Pancreas*. Januar 2014;43(1):47–52.
91. Shrikhande SV, Barreto G, Koliopanos A. Pancreatic carcinogenesis: The impact of chronic pancreatitis and its clinical relevance. *Indian J Cancer*. Dezember 2009;46(4):288–96.
92. Klein AP. Identifying people at a high risk of developing pancreatic cancer. *Nat Rev Cancer*. Januar 2013;13(1):66–74.
93. Dandona M, Linehan D, Hawkins W, Strasberg S, Gao F, Wang-Gillam A. Influence of obesity and other risk factors on survival outcomes in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Pancreas*. August 2011;40(6):931–7.
94. Tsai S, Choti MA, Assumpcao L, Cameron JL, Gleisner AL, Herman JM, u. a. Impact of obesity on perioperative outcomes and survival following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: a large single-institution study. *J Gastrointest Surg*. Juli 2010;14(7):1143–50.
95. Lüttges J, Schemm S, Vogel I, Hedderich J, Kremer B, Klöppel G. The grade of pancreatic ductal carcinoma is an independent prognostic factor and is superior to the immunohistochemical assessment of proliferation. *J Pathol*. 1. Juni 2000;191(2):154–61.

96. Rochefort MM, Ankeny JS, Kadera BE, Donald GW, Isacoff W, Wainberg ZA, u. a. Impact of tumor grade on pancreatic cancer prognosis: validation of a novel TNMG staging system. *Ann Surg Oncol*. Dezember 2013;20(13):4322–9.
97. Singh P, Srinivasan R, Wig JD. Major molecular markers in pancreatic ductal adenocarcinoma and their roles in screening, diagnosis, prognosis, and treatment. *Pancreas*. Juli 2011;40(5):644–52.
98. Sezgin C, Karabulut B, Uslu R, Sanli UA, Goksel G, Yuzer Y, u. a. Gemcitabine treatment in patients with inoperable locally advanced/metastatic pancreatic cancer and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol*. Dezember 2005;40(12):1486–92.
99. Artinyan A, Soriano PA, Prendergast C, Low T, Ellenhorn JDI, Kim J. The anatomic location of pancreatic cancer is a prognostic factor for survival. *HPB (Oxford)*. 2008;10(5):371–6.
100. Wasif N, Ko CY, Farrell J, Wainberg Z, Hines OJ, Reber H, u. a. Impact of tumor grade on prognosis in pancreatic cancer: should we include grade in AJCC staging? *Ann Surg Oncol*. September 2010;17(9):2312–20.
101. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Büchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg*. Mai 2004;91(5):586–94.
102. De La Cruz MSD, Young AP, Ruffin MT. Diagnosis and management of pancreatic cancer. *Am Fam Physician*. 15. April 2014;89(8):626–32.
103. Kim HO, Hwang SI, Kim H, Shin JH. Quality of survival in patients treated for malignant biliary obstruction caused by unresectable pancreatic head cancer: surgical versus non-surgical palliation. *HBPD INT*. Dezember 2008;7(6):643–8.
104. Conrad C, Lillemoe KD. Surgical palliation of pancreatic cancer. *Cancer J*. Dezember 2012;18(6):577–83.
105. Shaib Y, Davila J, Naumann C, El-Serag H. The impact of curative intent surgery on the survival of pancreatic cancer patients: a U.S. Population-based study. *Am J Gastroenterol*. Juli 2007;102(7):1377–82.
106. Mathur A, Ross SB, Luberic K, Kurian T, Vice M, Toomey P, u. a. Margin status impacts survival after pancreaticoduodenectomy but negative margins should not be pursued. *Am Surg*. April 2014;80(4):353–60.

107. Hernandez J, Mullinax J, Clark W, Villadolid D, Morton C, Ross S, u. a. Survival after pancreaticoduodenectomy is not improved by extending resections to achieve negative margins. *Ann Surg.* Juli 2009;250(1):76–80.
108. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: The conko-001 randomized trial. *JAMA.* 9. Oktober 2013;310(14):1473–81.
109. Zhang Y, Frampton AE, Cohen P, Kyriakides C, Bong JJ, Habib NA, u. a. Tumor infiltration in the medial resection margin predicts survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* Oktober 2012;16(10):1875–82.
110. Boeck S, Haas M, Laubender RP, Kullmann F, Klose C, Bruns CJ, u. a. Application of a time-varying covariate model to the analysis of CA 19-9 as serum biomarker in patients with advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 1. Februar 2010;16(3):986–94.
111. Cubiella J, Castells A, Fondevila C, Sans M, Sabater L, Navarro S, u. a. Prognostic factors in nonresectable pancreatic adenocarcinoma: a rationale to design therapeutic trials. *Am J Gastroenterol.* Mai 1999;94(5):1271–8.
112. Kim ST, Choi YJ, Park KH, Oh SC, Seo JH, Shin SW, u. a. A prognostic model to identify patients with advanced pancreas adenocarcinoma who could benefit from second-line chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* März 2012;24(2):105–11.
113. Nakachi K, Furuse J, Ishii H, Suzuki E, Yoshino M. Prognostic factors in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol.* Februar 2007;37(2):114–20.
114. Goulart BHL, Clark JW, Lauwers GY, Ryan DP, Grenon N, Muzikansky A, u. a. Long term survivors with metastatic pancreatic adenocarcinoma treated with gemcitabine: a retrospective analysis. *J Hematol Oncol.* 2009;2:13.
115. Tanaka T, Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Hagihara A, u. a. Prognostic factors in japanese patients with advanced pancreatic cancer treated with single-agent gemcitabine as first-line therapy. *Jpn J Clin Oncol.* November 2008;38(11):755–61.
116. Clarke H, Pallister CJ. The impact of anaemia on outcome in cancer. *Clin Lab Haematol.* Februar 2005;27(1):1–13.
117. Saif MW. Advancements in the management of pancreatic cancer: 2013. *JOP.* März 2013;14(2):112–8.

118. Herrmann C, Abel U, Stremmel W, Jaeger D, Herrmann T. Short time to progression under first-line chemotherapy is a negative prognostic factor for time to progression and residual survival under second-line chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Oncology*. 2007;73(5-6):335–9.

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Johanna Louise Dälken, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom - wer profitiert? Einflüsse und Prognosefaktoren“** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit Herrn Prof. Dr. med. H. Riess, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Ich, Johanna Louise Dälken, hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Sinn M¹, **Dälken L¹**, Striefler JK¹, Bischoff¹, Schweitzer N², Pelzer U¹, Dörken B¹, Riess H¹, Stieler JM¹

Second-line treatment in pancreatic cancer patients: who profits? - Results from the CONKO-study group

Zeitschrift: *Pancreas*

Erscheinungsjahr: April 2016

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Medical Oncology and Haematology, Berlin, Germany

²Medizinische Hochschule Hannover, Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover, Germany

Datenerhebung und Erstellung der Datenbank, die für diese Publikation verwendet wurde. Auswertung und Entwicklung der Ergebnisse, welche als Grundlage für die genannte Publikation dienen.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

8 Publikationsliste

Sinn M¹, **Dälken L**¹, Striefler JK¹, Bischoff¹, Schweitzer N², Pelzer U¹, Dörken B¹, Riess H¹, Stieler JM¹

Second-line treatment in pancreatic cancer patients: who profits? - Results from the CONKO-study group

Pancreas; April 2016

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Medical Oncology and Haematology, Berlin, Germany

²Medizinische Hochschule Hannover, Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover, Germany

9 Curriculum Vitae

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

10 Danksagung

Meinen herzlichsten Dank möchte ich all jenen aussprechen, welche die Erstellung dieser Arbeit ermöglicht bzw. mich bei der Durchführung mittels Ratschlägen, konstruktiver Kritik und Motivation unterstützt haben:

Herrn Prof. Dr. med. H. Riess, meinem Doktorvater, für das Überlassen des Themas, für die Möglichkeit in der Klinik wissenschaftlich tätig zu sein, sowie für die Unterstützung, die er mir hat zukommen lassen.

Mein besonderer Dank gilt **Dr. med. Marianne Sinn**, meiner Betreuerin, die mich stets mit Ratschlägen, Hilfestellungen aber auch mit produktiver Kritik unterstützt und motiviert hat.

Ebenso möchte ich **Dipl.-Inf. Sven Bischoff** danken. Stets gut gelaunt war er eine große Hilfe bei Statistikfragen und jeglichen IT-Problemen.

Zudem danke ich allen **Mitarbeitern der CONKO- Studiengruppe** für die gute Zusammenarbeit, sowie den Kollegen der Medizinischen Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie für die Dokumentation und Archivierung der Studienpatienten.

Zu guter Letzt gilt mein Dank meinen **Freunden** und besonders **Dr. Dansen** für die stetige Unterstützung und Motivation. Ohne euch wären die letzten Jahre nicht halb so schön gewesen.