

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK MIT SCHWERPUNKT
HÄMATOLOGIE, ONKOLOGIE UND
TUMORIMMUNOLOGIE

der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Langzeitüberleben bei fortgeschrittenen und metastasierten
Pankreaskarzinomen – prognoserelevante Faktoren**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Jan Carl Kübke
aus Berlin

14.09.2018

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Zusammenfassung	7
Abstract	8
2 Einleitung	9
2.1 Das Pankreaskarzinom	9
2.2 Epidemiologie.....	9
2.3 Risikofaktoren	9
2.4 Histologische Klassifikation.....	11
2.5 Pathophysiologie	12
2.6 Klinik	12
2.7 Diagnostik.....	13
2.8 Staging	14
2.9 Therapie	16
2.10 Prognose und Prognose-bestimmende Faktoren	19
2.11 Fragestellung.....	20
3 Methoden	21
3.1 Datenerhebung.....	21
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	23
3.3 Definitionen	23
3.4 Datenauswertung	25
4 Ergebnisse	26
4.1 Analyse des Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des Gesamtüberlebens.....	26
4.2 Analyse der Subgruppe der Langzeitüberlebenden	27
4.2.1 Patienten- und Tumorcharakteristika	27
4.2.2 Risikofaktoren	28
4.2.3 Baseline-Laborparameter	29
4.2.4 Palliative Therapieregime	29
4.2.5 Therapieansprechen.....	31
4.2.6 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben	32

4.2.7	Subgruppenanalyse der Überlebensdaten.....	34
4.2.8	Gründe für einen Therapieabbruch und Toxizitäten	37
5	Diskussion	39
5.1	Überleben beim palliativ therapierten Pankreaskarzinom.....	39
5.2	Auswertung prognosebestimmender Faktoren	41
5.3	Schlussfolgerung und Ausblick	45
6	Literaturverzeichnis	47
7	Eidesstattliche Versicherung.....	59
8	Lebenslauf.....	61
9	Publikationsliste	63
10	Danksagung	64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tumormarker im Verlauf der palliativen Therapie, BL = "Baseline" zu Beginn der jeweiligen Therapielinie, Min = niedrigster Wert während der Therapielinie	32
Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben von Beginn der palliativen Therapie (n=18)	33
Abbildung 3: Gesamtüberleben von Beginn der palliativen Therapie (n=18)	34
Abbildung 4: Gesamtüberleben der Patienten mit Tumormarker-Abfall >50% (n=8) und <50% (n=7) während der ersten palliativen Therapie.....	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	<i>TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC, 2010.....</i>	15
Tabelle 2:	<i>Stadien-Einteilung nach AJCC, 2010.....</i>	15
Tabelle 3:	<i>Basisformular</i>	22
Tabelle 4:	<i>Therapieformular</i>	23
Tabelle 5:	<i>Charakteristika in Abhängigkeit vom Gesamtüberleben im Vergleich</i>	26
Tabelle 6:	<i>Patienten- und Tumorcharakteristika zu Beginn der palliativen Therapie.....</i>	28
Tabelle 7:	<i>Laborparameter zum Zeitpunkt der palliativen Therapieeinleitung</i>	29
Tabelle 8:	<i>Verwendete palliative Therapieregime je Therapielinie.....</i>	30
Tabelle 9:	<i>Therapieansprechen über die einzelnen Therapielinien</i>	31
Tabelle 10:	<i>Tumormarker-Ansprechen über die einzelnen Therapielinien</i>	31
Tabelle 11:	<i>Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Tumormarker-Ansprechens in der ersten palliativen Therapielinie</i>	36
Tabelle 12:	<i>Gesamtüberleben in verschiedenen Subgruppen.....</i>	37
Tabelle 13:	<i>Gründe für Therapieabbruch in den einzelnen Therapielinien</i>	37

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
BL	<i>Baseline</i>
BMI	Body-Maß-Index
BRCA2	Breast Cancer 2
BUN	<i>Blood Urea Nitrogen</i>
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CONKO	Charité Onkologie
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
ESPAC	European Study Group for Pancreatic Cancer
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FAMMM	Familial Atypical Multiple Mole Melanoma
FOLFIRINOX	5-Fluorouracil/Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin
G	Grading
γ GT	Gammaglutamyltransferase
IBM	<i>International Business Machines Corporation</i> (Softwarehersteller)
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>

IPMN	Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie
LDH	Lactatdehydrogenase
mFOLFOX6	Oxaliplatin und 5-Fluorouracil/Folinsäure
Min	Minimaler Wert
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
mÜL	medianes Überleben
nab-Paclitaxel	Albumin-Nanopartikel-gebundenes Paclitaxel
NLR	<i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i>
OFF	Oxaliplatin und 5-Fluorouracil/Folinsäure
PanIN	Pankreatische intraepitheliale Neoplasie
PD	<i>Progressive Disease</i>
PET	Positron-Emissions-Tomographie
PR	Partielle Remission
R	Resektionsstatus
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
SAP	Systemanalyse und Programmentwicklung (Softwarehersteller)
SD	<i>Stable Disease</i>
SPSS	<i>Superior Performing Software System</i>
UICC	Union Internationale contre le Cancer
WBC	<i>White Blood Cells</i>
5-FU	5-Fluorouracil
5JÜL	5-Jahresüberleben

1 Zusammenfassung

Einleitung: Das fortgeschrittene Pankreaskarzinom hat eine infauste Prognose und gehört zu den 4 häufigsten krebbedingten Todesursachen in Deutschland. Dennoch überleben einzelne Patienten durch palliative Therapieverfahren überdurchschnittlich lange. Bisher konnte jedoch keine größere Kohorte von Langzeitüberlebenden in Bezug auf konstitutionelle und tumorspezifische Faktoren charakterisiert werden. Die Identifizierung möglicher Langzeitüberlebender erlaubt letztendlich eine bessere Prognoseabschätzung und Therapieentscheidung im klinischen Alltag.

Methodik: Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, die zwischen 1997 und 2012 an der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormmunologie der Charité Campus Virchow-Klinikum behandelt wurden und über 36 Monate überlebten, wurden retrospektiv hinsichtlich ihrer Tumorcharakteristika, Laborwerte, verwendeter Behandlungsregime und Überlebensdaten analysiert.

Ergebnisse: Aus insgesamt 510 Patienten konnten 18 identifiziert werden, die mehr als 36 Monate von Beginn der ersten palliativen Therapielinie überlebten. 16 befanden sich zu diesem Zeitpunkt in einem guten klinischen Performance-Status (ECOG 0-1). Das CA 19-9 lag im Median bei 198 (*Range* 0-4592) U/ml. In 17 Fällen wurden Gemcitabin oder Gemcitabin-haltige Chemotherapien in der Erstlinie eingesetzt. Das Progressionsfreie Überleben der ersten Therapielinie betrug 11 (*Range* 3-40) Monate. Im Median kamen 3,5 (*Range* 1-6) Therapielinien zum Einsatz.

Diskussion: Langzeitüberleben bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ist ein seltenes Phänomen und wird vermutlich durch Faktoren wie ein guter klinischer Performance-Status und niedriges Ausgangs-CA 19-9 günstig beeinflusst. Der Einsatz multipler palliativer Therapielinien erscheint bei erhaltenem klinischem Performance-Status zur Verbesserung des Gesamtüberlebens gerechtfertigt. Neue therapeutische Angriffspunkte sind notwendig um höhere Langzeitüberlebensraten zu erzielen.

Abstract

Background: Advanced pancreatic carcinoma is incurable and ranks fourth in cancer-related causes of death in Germany. Yet in rare cases patients on palliative therapy achieve prolonged survival. Until now no bigger cohort of such long-term-survivors has been described with regard to their constitutional and tumor-related factors. The identification of potential long-term survivors should improve individual prognostic assessment therefore lead to better therapeutic decisions in the clinical routine.

Methods: Patients with advanced pancreatic carcinoma treated between 1997 and 2012 in the Department of Hematology, Oncology and Tumor Immunology at the Charité - University Medicine Berlin, Campus Virchow-Klinikum, who survived more than 36 months, were analyzed retrospectively with focus on their tumor characteristics, laboratory results, treatment regimens and survival data.

Results: Out of a total of 510 patients 18 could be identified, who survived more than 36 months after the initiation of the palliative first-line therapy. 16 of them were in good clinical performance status (ECOG 0-1). Median CA 19-9 was 198 (range 0-4592) U/ml. 17 patients were treated with Gemcitabin alone or Gemcitabin-combination regimes in the first-line. Progression-free survival after initiation of first-line was 11 (range 3-40) months. A median of 3.5 (range 1-6) treatment-lines was performed.

Discussion: Long-term-survival in advanced pancreatic carcinoma is a rare phenomenon and potentially linked to factors like good clinical performance-status and low initial CA 19-9. The use of multiple palliative treatment-lines to achieve prolonged survival seems justified in the setting of sustained clinical performance status. New therapeutic targets are necessary to reach higher rates of long-term-survival.

2 Einleitung

2.1 Das Pankreaskarzinom

Die Prognose des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms ist infaust. Mit der Zunahme wissenschaftlicher Erkenntnisse wachsen oft epidemiologische, pathophysiologische und therapeutische Verständnisse, die zur Verbesserung der Tumorcharakterisierung und nicht zuletzt auch der Prognose beitragen. Am Ende dieser Entwicklung steht in der modernen Onkologie bei vielen Entitäten der Schritt zu individualisierten Therapieverfahren. Bei der Therapie des Pankreaskarzinoms ist man gegenwärtig zunächst um die Optimierung der Operationstechniken und richtige Wahl klassischer Chemotherapieverfahren bemüht. Durch Ausweitung der Kenntnisse darüber, welche Patienten besondere Profiteure dieser Entwicklungen sein können, nähert man sich so auch einer individualisierten Therapie, die zwar nicht zu den zielgerichteten Verfahren gehört, aber auf die einzelne Patientensituation optimal zugeschnitten sein kann.

2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz des Pankreaskarzinoms lag 2012 in Deutschland bei 16700 Neuerkrankungen. Bezogen auf alle Krebsneuerkrankungen war es hiermit die 5.-häufigste. Männer waren mit 8280 Fällen in etwa gleich häufig betroffen wie Frauen mit 8420 Fällen. In beiden Geschlechtergruppen zählte es zu den 4 häufigsten krebsbedingten Todesursachen. Das mittlere Erkrankungsalter lag für Männer bei 71 Jahren und für Frauen bei 75 Jahren. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag für Männer bei 8% und für Frauen bei 9% und war damit die niedrigste Überlebensrate unter allen Krebserkrankungen (1).

Weltweit versterben jährlich circa 138100 Männer und 127900 Frauen an Pankreaskarzinomen, womit es als 8-häufigste krebsbedingte Todesursache bei den Männern und bei den Frauen an 9. Stelle geführt wird (2). In hochentwickelten Regionen wie Europa und Nordamerika liegt die Erkrankungsrate 3- bis 4-mal höher als in den Entwicklungsländern Afrikas und Südasiens. Die Inzidenz ist in der schwarzen Bevölkerung am höchsten gefolgt von Europäern und Asiaten (3).

2.3 Risikofaktoren

Unterschiedliche Faktoren wurden in der Literatur mit der Entstehung des Pankreaskarzinoms assoziiert. Zu ihnen gehören hereditäre- und Lebensstilfaktoren, internistische Erkrankungen und infektiöse Erreger.

Die hereditären Risikofaktoren lassen sich in definierte Syndrome und die familiäre Form des Pankreaskarzinoms unterteilen. Zu den definierten Syndromen gehört unter anderem das „Familial Atypical Multiple Mole Melanoma“-Syndrom (= FAMMM), bei dem das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms zwischen 10-17% liegt (4). Für das familiäre Pankreaskarzinom konnte bislang keine spezifische molekulare Ursache gefunden werden. Als möglicher Kandidat werden Mutationen des „second breast cancer gene“ (= BRCA2) diskutiert. Patienten mit Keimbahn-Mutationen im BCRA2-Gen haben ein 3- bis 10-fach erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinome. Analysen ergaben, dass zwischen 5 und 10 Prozent der Patienten mit Pankreaskarzinom eine positive Familienanamnese aufweisen (5). Als weiterer hereditärer Risikofaktor wird die AB0-Blutgruppe genannt. Träger der Blutgruppe 0 haben ein geringeres Risiko an Pankreaskarzinomen zu erkranken als Träger aller anderen AB0-Blutgruppen (6). Der zugrundeliegende Mechanismus ist unklar. Vermutet wird ein Zusammenhang zwischen AB0-Blutgruppe und Helicobacter-Kolonisationsstatus (vgl. unten) (7).

Zu den internistischen Erkrankungen die als Risikofaktor genannt werden, zählt die chronische Pankreatitis. In Beobachtungsstudien konnte eine deutlich erhöhte Inzidenz bei Patienten mit chronischer Pankreatitis erfasst werden. Jedoch wird vermutet, dass nur ein relativ kleiner Anteil von Pankreaskarzinomen durch Prävention der Pankreatitis vermieden werden kann (8). Diskutiert wird, ob Diabetes mellitus Risikofaktor oder Konsequenz des Pankreaskarzinoms ist. Einerseits konnten Untersuchungen zeigen, dass zwischen erhöhter Glucose-Konzentration im Plasma und relativem Risiko für die Sterblichkeit durch Pankreaskarzinome eine Korrelation besteht (9). Andererseits zeigten in-vitro-Studien, dass die Karzinogenese des Pankreaskarzinoms selbst die Insulin-Balance beeinflusst und somit die Entstehung von Diabetes begünstigen könnte (10).

Die intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie (= IPMN) ist die häufigste Form der zystischen Pankreasneoplasien und hat (abhängig von der Lokalisation – Hauptgang vs. Nebengang) ein stark bis leicht erhöhtes Risiko für maligne Entartung (11). Betroffene Patienten werden regelmäßig verlaufskontrolliert. Sowohl für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms aus der IPMN als auch für Pankreaskarzinome, die an anderer Stelle entstehen, ist das Risiko erhöht. Diese Beobachtung entfachte die Diskussion ob bei diesen Patienten ein Pankreas-spezifischer Gendefekt existiert (12).

Klarer erscheint der Bezug zwischen Lebensstilfaktoren und dem Erkrankungsrisiko für Pankreaskarzinome. Es wird vermutet, dass bis zu 25% aller Erkrankungen durch Rauchen verursacht wird (13). Verdeutlicht wurde dieser Zusammenhang indem prospektive Studien

zeigen konnten, dass Raucherentwöhnung innerhalb von 10 bis 15 Jahren zu einer deutlichen Inzidenzreduktion bis zu dem Niveau von Nichtrauchern führen konnte (14).

Auch Übergewicht wurde mit einem erhöhten Risiko für Pankreaskarzinome assoziiert. Zudem konnte gezeigt werden, dass Übergewichtige in früherem Alter erkranken und im Erkrankungsfall ein geringeres Langzeitüberleben haben als Normalgewichtige (15). Inkonklusiv ist dagegen die Datenlage bezüglich Ernährungsgewohnheiten. Eine retrospektive Studie zeigte, dass eine Ernährung möglichst nahe an den Vorgaben der amerikanischen Diät-Richtlinien von 2005 das Erkrankungsrisiko verringern konnte. Dieser Effekt verschwand allerdings bei normalgewichtigen Männern (16). Anderen Lebensstilfaktoren wie Koffein- und Alkoholkonsum konnte kein signifikanter Zusammenhang beigemessen werden (17,18).

Zu den Infektionskrankheiten die als Risikofaktoren beschrieben wurden gehören Helicobacter-pylori-assoziierte Gastritis und Hepatitis B (19,20).

2.4 Histologische Klassifikation

Tumore des Pankreas werden in benigne und maligne Formen unterteilt. Auf Seiten der malignen Neoplasien erfolgt je nach Ursprungsgewebe eine weitere Unterteilung in endokrine und exokrine Pankreaskarzinome.

Bei den endokrinen Pankreaskarzinomen handelt es sich in der Mehrzahl um Inselzelltumore. Synonym wird auch der Begriff neuroendokrine Karzinome verwendet. Sie machen maximal 5% aller malignen Pankreasneoplasien aus und werden als eigenständige Gruppe von Erkrankungen geführt und deswegen in der vorliegenden Arbeit nicht behandelt (21).

Die exokrinen Pankreaskarzinome umfassen alle Tumore, die ihren Ursprung in den Pankreasgangepithelien und Azinuszellen haben. Sie bilden mit ca. 95% aller Pankreasneoplasien die größte histologische Subgruppe. Ihr bei weitem häufigster Subtyp ist das duktales Adenokarzinom, das deswegen oft im medizinischen Sprachgebrauch mit dem Terminus Pankreaskarzinom gleichgesetzt wird. Zu den Unterformen des duktales Adenokarzinoms gehören das adenosquamöse Karzinom, das kolloide Karzinom, welches eine bessere Prognose als konventionelle Adenokarzinome aufzuweisen scheint, und des Weiteren das hepatoide Karzinom, das medulläre Karzinom, das Siegelringzellkarzinom sowie das undifferenzierte Karzinom (4). Die Mehrzahl der duktales Adenokarzinome tritt im Pankreaskopf auf. Nur 30% Prozent manifestieren sich in Pankreaskorpus oder –schwanz. Abhängig vom Differenzierungsgrad und dem Anteil in Teilung befindlicher Tumorzellen kann eine

histologische Graduierung von G1 = gut differenziert über G2 = mäßig differenziert und G3 = schlecht differenziert bis G4 = undifferenziert vorgenommen werden.

2.5 Pathophysiologie

Das Pankreaskarzinom ist eine molekular determinierte Erkrankung, die durch vererbte und erworbene Mutationen entsteht. Gensequenzanalysen an duktalem Adenokarzinomen ergaben, dass meist ein heterogenes Bild an unterschiedlichen Mutationen vorliegt und oft mehrere molekulare Mechanismen an der individuellen Karzinogenese beteiligt zu sein scheinen. Diese lassen sich grob in drei Kategorien einteilen: 1. Mutationsbedingte Aktivierung von Onkogenen, 2. Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen und 3. Inaktivierung von sogenannten DNA-Reparaturgenen (4).

KRAS ist ein Vertreter aus der Gruppe der Onkogene, das in fast allen Pankreaskarzinomen aktivierende Mutationen aufweist (22). An Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass es eine zentrale Rolle bei der Entwicklung und Erhaltung invasiver Pankreaskarzinome aus einer Präkanzerose (PanIN = pankreatische intraepitheliale Neoplasie) einnimmt (23).

Ein Beispiel für die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen bietet p16/CDKN2A. Nicht nur somatische sondern auch Keimbahnmutationen wie beim FAMMM-Syndrom können zu einem Funktionsverlust des p16-Proteins führen, wodurch eine wichtige Kontrollfunktion im Zellzyklus wegfällt und die Tumorgenese begünstigt wird (24,25).

Mikrosatelliteninstabilität (= MSI) ist ein indirekter Marker für Defekte in verschiedenen DNA-Reparaturgenen. Bei einigen duktalem Adenokarzinomen führt sie zur Ausbildung einer histologisch-erkennbaren Variante, dem medullären Karzinom (26). Das Vorhandensein von MSI wird als prognose- und therapie relevant eingeschätzt (27,28).

2.6 Klinik

Im frühen Erkrankungsstadium wird die klinische Diagnose des Pankreaskarzinoms häufig durch fehlende oder unspezifische Symptome erschwert. Bei Auftreten typischer klinischer Symptome liegt meist bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium vor. So berichten die meisten Patienten von Asthenie, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust (29). Sehr häufig werden aber auch unspezifische abdominale Schmerzen beklagt. Meist treten diese schleichend auf, sind epigastrisch lokalisiert und in die Flanken oder den Rücken ausstrahlend. In Rückenlage oder beim Essen können sie sich verstärken. Viele Patienten schlafen daher nur noch in Seitenlage (30).

Andere spezifische Symptome sind abhängig von der Lokalisation des Primärtumors. Sitzt dieser im Pankreaskopf kann es infolge maligner Gallenwegobstruktion zu Ikterus, Pruritus, acholischem Stuhl und dunkler Urinverfärbung kommen. Steatorrhö und Beschwerden, die einer akuten Pankreatitis ähneln, deuten auf eine maligne Pankreasgangobstruktion hin. Tumore im Korpus- und Schwanzbereich präsentieren sich dagegen deutlich seltener durch solche „spezifischeren“ Symptome, weswegen die Diagnosestellung bei ihnen häufig erst im weit fortgeschrittenem Stadium erfolgt (29).

Seltener erfolgt die Diagnose indirekt über einen neu aufgetretenen Diabetes mellitus oder eine mit dem Pankreaskarzinom assoziierte erhöhte Hyperkoagulabilität, die zu thromboembolischen Komplikationen wie Thrombophlebitis migrans, Pfortaderthrombose oder anderen venösen Thromboembolien führen kann (31,32).

2.7 Diagnostik

Die Diagnostik des Pankreaskarzinoms auf Basis der Patientenanamnese und körperlichen Untersuchung allein ist unzureichend und erfordert daher ergänzende Laboruntersuchungen und abdominelle Bildgebung.

Die Ermittlung von Cholestaseparametern, Transaminasen und Lipase gibt im Allgemeinen erste differentialdiagnostische Hinweise bei Patienten, die sich mit Ikterus oder abdominellen Schmerzen vorstellen. Der Tumormarker CA 19-9 ist bei 70 – 90% aller Patienten mit Pankreaskarzinomen- seltener das CEA - erhöht. Er weist keine Spezifität auf und kann auch bei zahlreichen benignen Erkrankungen des Pankreas sowie anderen Tumorerkrankungen deutlich erhöht sein (33). Zudem setzt er die Expression des Lewis-Blutgruppenantigens voraus, das bei 5 – 10% der Bevölkerung nicht ausgeprägt ist (34). Aufgrund seines niedrigen positiven prädiktiven Werts eignet sich seine Bestimmung daher nicht als Screening-Methode. Anwendung findet die Bestimmung von CA 19-9 in der Verlaufskontrolle und gibt so Hinweise auf das Therapieansprechen (35).

Die abdominelle Ultraschalluntersuchung gilt als bildgebende Basisuntersuchung, deren Sensitivität mit der Qualität der Untersuchung und der Größe von Pankreasraumforderungen positiv korreliert. Vorteile des Verfahrens sind die niedrigen Kosten und seine ubiquitäre Verfügbarkeit. Durch einen hohen negativen prädiktiven Wert wird sein Stellenwert in der Ausschlussdiagnostik bekräftigt. Nachteile sind die Abhängigkeit von Untersuchungsbedingungen, Patientenkonstitution und Untersuchererfahrung, sowie die

eingeschränkte Möglichkeit einer ausreichenden präoperativen Beurteilbarkeit der Operabilität (36).

Wird durch Ultraschalluntersuchung eine verdächtige Pankreasraumforderung identifiziert oder persistiert trotz unauffälligem Befund der Verdacht auf ein Pankreaskarzinom ist eine weiterführende bildgebende Diagnostik indiziert. Die kontrastmittelunterstützte abdominelle multiphasische Spiral-Computertomographie ist aufgrund ihrer Genauigkeit und Verfügbarkeit die Untersuchungsmethode der Wahl. Ihre Sensitivität für die Detektion von Pankreastumoren liegt zwischen 89 und 97% (37). Weitere Vorteile sind die Möglichkeit der Differentialdiagnostik sowie Differenzierung zwischen benignen und malignomsuspekten Raumforderungen und die präoperative Beurteilung der Resektabilität (30,36).

Besteht nach Ultraschall und CT Zweifel an der Diagnose oder Resektabilität oder besteht die Indikation für therapeutische Interventionen, können weitere Verfahren notwendig sein. Mit endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikographie (= ERCP) können maligne Gallenwegsstenosen diagnostiziert und interventionell behandelt werden (30). Bestehen Kontraindikationen für die Durchführung einer ERCP wie Magenausgangstenosen oder Kontrastmittelunverträglichkeit, kann durch Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie eine nicht-invasive Darstellung der Gallenwege und möglicher maligner Stenosen erfolgen (38). Durch endoskopischen Ultraschall (= EUS) kann über Magen- oder Duodenalwand eine Darstellung des Pankreas erfolgen und im selben Verfahren Raumforderungen Feinnadel-biopsiert werden. Beim Staging des Lokalbefundes ist der EUS der CT sogar überlegen (36). Bei symptomatischen Patienten mit unklaren Befunden in der konventionellen bildgebenden Diagnostik können durch EUS kleinere Raumforderungen detektiert und biopsiert werden (39). Ein Nachteil der EUS ist die unzureichende Erkennung von Fernmetastasen im Vergleich zum CT und die Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers (40).

2.8 Staging

Ergibt sich aus der initialen Bildgebung der Verdacht auf ein Pankreaskarzinom, wird im nächsten Schritt ein Staging zur Erfassung der Erkrankungsausbreitung anhand der TNM-Klassifikation (Tabelle 1 und 2) und zur Resektabilität durchgeführt (4).

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC, 2010

T-	Primärtumor	N-	Regionäre 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 <i>in situ</i> , inkl. PanIN-3	N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden	M1	Fernmetastasen vorhanden
T1	Tumor auf Pankreas begrenzt, <2cm				
T2	Tumor auf Pankreas begrenzt, >2cm				
T3	Tumorausbreitung jenseits des Pankreas				
T4	Tumor infiltrierte Truncus coeliacus oder A. mesenterica sup.				

Tabelle 2: Stadien-Einteilung nach AJCC, 2010

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

Die Ergänzung der abdominellen Bildgebung durch Magnetresonanztomographie (= MRT) mit leberspezifischem Kontrastmittel erhöht die Sensitivität für die Detektion kleiner Lebermetastasen, wird aber in der Routine nicht empfohlen (41,42). Mit Hilfe einer thorakalen

CT können pulmonale Metastasen erfasst werden. Im präoperativen Staging wird sie nicht routinemäßig durchgeführt, da Lungenmetastasen nur selten in Kombination mit einem als resektabel eingestuften Lokalbefund auftreten (43). Die Positron-Emissions-Tomographie/CT (= PET/CT) ist ein funktionelles bildgebendes Verfahren. Es existieren widersprüchliche Angaben, ob die PET/CT gegenüber der CT in der Erkennung von Fernmetastasen überlegen ist oder nicht (44,45). Zusätzliche Limitierungen sind die hohen Kosten und falsch-positive Befunde bei benignen Erkrankungen des Pankreas. Eine routinemäßige Anwendung wird daher gegenwärtig nicht empfohlen (42). Die Durchführung einer Staging-Laparoskopie wird von einigen Autoren in Situationen empfohlen, in denen ein hohes Risiko für okkulte peritoneale Metastasen besteht. Hierzu zählen Primärtumoren des Korpus und Schwanz und hohe initiale CA 19-9 – und CA 125 - Werte (46,47). Wurde die Pankreasraumforderung als operabel eingestuft, sollte eine primäre Resektion ohne präoperative histologische Sicherung erfolgen, da der negative prädiktive Wert der Biopsie nur zwischen 60 und 70% liegt und die Gefahr einer Stichkanalmetastasierung besteht (42,48). Wenn Anamnese, Labordiagnostik und Bildgebung aber Hinweise auf eine nicht-maligne Genese liefern, wird eine präoperative Biopsie empfohlen, um eventuell unnötigen radikalen Operationen vorzubeugen (49). In diesem Fall wird die EUS-gestützte Biopsie favorisiert, da hierdurch das Ergebnis der sich möglicherweise anschließenden Operation nicht negativ beeinflusst wird (42).

Wurde Inoperabilität oder eine Metastasierung festgestellt, sollte vor Einleitung einer palliativen Chemotherapie die Ausbreitungsdiagnostik der Erkrankung sachgerecht gegebenenfalls durch eine CT von Thorax, Abdomen und Becken komplettiert werden (50). Die Bestätigung der bildmorphologischen Verdachtsdiagnose erfolgt histologisch durch perkutane oder EUS-gestützte Biopsie des Primarius oder etwaiger Metastasen (36,42).

2.9 Therapie

Zur Standardisierung der therapeutischen Entscheidung werden nach dem Staging vier Stufen der Tumorausdehnung definiert: 1. resektabel, 2. grenzwertig resektabel, 3. lokal-fortgeschritten (nicht resektabel) und 4. metastasiert (42).

Die Operation stellt die einzige potentiell kurative Behandlungsoption dar. Nur 15 – 20% aller Patienten werden im frühen Stadium diagnostiziert und als primär resektabel eingestuft. Zahlreiche Symptome können die postoperative Lebensqualität einschränken, weswegen die Resektion nur bei Patienten durchgeführt werden sollte, die sich aufgrund ihres Performance-Status und Komorbiditätsprofils eignen (51). Bei allen Patienten sollte postoperativ zur

Verbesserung des Überlebens eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Hierfür stehen in Deutschland mit Gemcitabin und 5-Fluorouracil/Folinsäure zwei Therapieprotokolle zur Verfügung (52). Die ESPAC-3-Studie konnte zeigen, dass beide Protokolle äquieffektiv sind, 5-Fluorouracil/Folinsäure aber häufiger zu höhergradigen Toxizitäten führte (53). Eine japanische Studie konnte die Wirksamkeit der Fluorouracil Prodrug Tegafur (= S1) im adjuvanten Setting nachweisen (54). Kürzlich veröffentlichte Daten der ESPAC-4-Studie zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil der adjuvanten Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Capecitabin gegenüber Gemcitabin allein (55). Generell sollte die adjuvante Therapie soweit möglich innerhalb der ersten 6 Wochen postoperativ eingeleitet werden und 6 Monate andauern (52). Im Gegensatz zu europäischen Leitlinien und der in Deutschland geübten Praxis empfiehlt die ASCO-Leitlinie eine Radiochemotherapie für nodal-positive oder R1-resezierte Tumore (42,51).

Etwa 30 – 40% der Patienten haben eine lokal irresektable, nicht-metastasierte Erkrankung und werden den beiden Subgruppen „grenzwertig resektabel“ und „lokal-fortgeschritten“ zugeordnet (42). Grenzwertig resektable Tumore sind in der Literatur unterschiedlich definiert (56,57). Liegen Zweifel an der Resektabilität vor, wird eine Fallvorstellung an einem Zentrum mit pankreaschirurgischem Schwerpunkt und gegebenenfalls Einschluss in entsprechende Studienkonzepte empfohlen (42,52). Stehen keine passenden Studien zur Verfügung sollte eine neoadjuvante Chemotherapie, u.U. gefolgt von einer Radiochemotherapie mit dem Ziel einer sekundären Resektabilität durchgeführt werden. Ziel dieses Vorgehens ist ein Downsizing und somit bessere Voraussetzungen für eine R0-Resektion zu erreichen (42,58). Sind durch den Primarius kritische Strukturen in der Nachbarschaft wie der Truncus coeliacus oder die Arteria mesenterica superior relevant einbezogen, wird der Tumor als „lokal-fortgeschritten“ und irresektabel eingestuft (42). Grundsätzlich sollten auch diese Patienten in Studien behandelt werden. Stehen keine zur Verfügung wird primär eine Chemotherapie und bei fehlendem Auftreten von Fernmetastasen die anschließende Radiochemotherapie empfohlen. Zeigt sich ein Tumorsprechen sollte stets die sekundäre Resektabilität evaluiert werden (52).

Bei Patienten mit metastasierten Tumoren ist eine Heilung nicht möglich. Oberstes Ziel einer palliativen Therapie ist die längerfristige Symptomkontrolle und Verbesserung der Überlebenszeit durch symptomatisch-supportive und palliativ-chemotherapeutische Behandlungen. Die Auswahl der Therapiemodalität muss dabei auf den individuellen Patientenwunsch, die Leitsymptome, den Performance-Status und das Komorbiditätsprofil abgestimmt werden. Die Patienten sollten über eine Behandlung innerhalb klinischer Studien informiert werden, sofern die Möglichkeit besteht (50). Basis der Behandlung ist eine individuell

der Erkrankungssituation angepasste symptomatisch palliative Therapie. Eine Cochrane-Analyse kam zu dem Ergebnis, dass ältere Erstlinienchemotherapie-Protokolle (u.a. Gemcitabin-Monotherapie) im Vergleich zu „Best Supportive Care“ das Gesamtüberleben signifikant verlängern konnten (59). Ende der 90er Jahre wies eine Studie nach, dass eine palliative Erstlinienchemotherapie mit Gemcitabin im Vergleich zu 5-FU auch einen „klinischen Benefit“, gemessen an Schmerzmittelbedarf, Schmerzintensität, dem Karnofsky Performance Score und dem Körpergewicht, für die Patienten mit sich bringt (60). Die modernen Kombinationschemotherapien erbrachten eine weitere Verbesserung des Gesamtüberlebens, sind aber auch mit erhöhtem Toxizitätsrisiko assoziiert, welches einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben kann (61,62).

Für Patienten mit einem guten Performance-Status und guter Leberfunktion wird heutzutage die Kombination aus 5-Fluorouracil/Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin (= FOLFIRINOX), als weniger toxische Alternative Gemcitabin und Albumin-Nanopartikel-gebundenes Paclitaxel (= nab-Paclitaxel) in der palliativen Erstlinie empfohlen (42,50,52). Die deutsche S3-Leitlinie von 2013 empfiehlt als weitere Alternative die Kombination aus Gemcitabin und Erlotinib, einem Inhibitor der EGFR-assoziierten Tyrosinkinase und Vertreter zielgerichteter Therapien (52). Aufgrund des marginalen Überlebensvorteils, der hohen Therapiekosten und der Unwirksamkeit bei lokal-fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen verzichteten aber modernere Leitlinien darauf diese Empfehlung aufzugreifen (42,50).

Haben Patienten einen moderaten Performance-Status oder ergeben sich aus dem Komorbiditätsprofil Kontraindikationen für eine intensivere Kombinationschemotherapie wird eine Erstlinienmonotherapie mit Gemcitabin empfohlen (42,50). Resultiert die Reduktion des Performance-Status aus einer hohen Tumormasse, so kann in diesen Einzelfällen eine Kombinationschemotherapie aus Gemcitabin und nab-Paclitaxel durchgeführt werden, um über erhöhte Ansprechwahrscheinlichkeit eine Symptomkontrolle herzustellen (42,50).

Patienten mit einem schlechten Performance-Status, signifikanten Komorbiditäten und sehr kurzer Lebenserwartung profitieren nicht von einer Chemotherapie und sollten deswegen ausschließlich palliativ-symptomatisch mit „Best Supportiv Care“ behandelt werden (42,50).

Eine Zweitlinienchemotherapie kann unter der Voraussetzung, dass sich die Patienten weiterhin in einem guten Performance-Status befinden, erwogen werden. Eine Metaanalyse der von 2000 bis 2012 publizierten Studien, die unterschiedliche Chemotherapie-Protokolle in der zweiten Linie testeten, zeigte deren Vorteil für das Gesamtüberleben gegenüber „Best Supportiv Care“ (63). Die im Folgenden aufgeführten Phase III Studien schlossen Patienten ein, die in der ersten Linie mit Gemcitabin behandelt wurden. 2011 konnte durch die CONKO-003-Studie der positive

Nutzen einer zweiten Linie mit Oxaliplatin und 5-Fluorouracil/Folinsäure (= OFF) gegenüber „Best Supportiv Care“ und auch gegenüber der 5-Fluorouracil/Folinsäure-Therapie für das Gesamtüberleben belegt werden (64,65). Die kürzlich publizierte PANCREOX-Studie aus dem Jahr 2016 mit einem dosisintensiveren Regime (= mFOLFOX6) wies keinen Nutzen bei deutlich erhöhter Toxizität von Oxaliplatin und 5-Fluorouracil/Folinsäure gegenüber 5-Fluorouracil/Folinsäure allein nach (66). In der ebenfalls kürzlich veröffentlichten NAPOLI-1-Studie wurde an Nanopartikel gebundenes liposomales Irinotecan in Kombination mit 5-Fluorouracil/Folinsäure gegenüber 5-Fluorouracil/Folinsäure alleine getestet und zeigte einen positiven Nutzen für das Gesamtüberleben (67). Somit existieren gegenwärtig zwei unterschiedliche Therapieoptionen in der zweiten Linie nach Gemcitabin-haltiger Erstlinientherapie. Bisher existieren keine Studien, die den Nutzen einer Zweitlinienchemotherapie nach Progress unter den modernen Kombinationschemotherapien (FOLFIRINOX, Gemcitabin und nab-Paclitaxel) untersucht haben (50). Grundsätzlich erscheint es plausibel Substanzen zu nutzen, die in der ersten Linie nicht verwendet wurden. Die ASCO-Leitlinie empfiehlt daher den Einsatz von Gemcitabin und nab-Paclitaxel in der zweiten Linie nach FOLFIRINOX. Andersherum wird nach Gemcitabin und nab-Paclitaxel eine Kombination aus 5-Fluorouracil/Folinsäure und Oxaliplatin oder Irinotecan oder liposomalem Irinotecan empfohlen. Der Grad dieser Empfehlungen wird als moderat angegeben (50).

2.10 Prognose und Prognose-bestimmende Faktoren

Einer der wichtigsten Prognose-bestimmenden Faktoren ist die Stratifizierung nach der TNM-Klassifikation und hiermit verknüpfte Möglichkeit der operativen Resektion. Im günstigsten Fall liegt das mediane Überleben (mÜL) von Patienten mit Tumoren im Stadium IA nach Resektion bei 24,1 Monaten, das 5-Jahresüberleben (5JÜL) bei 31% (68). Entscheidend ist auch das Ergebnis der Operation. So liegt die postoperative 5JÜL ohne Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie bei nodal-negativen Tumoren bei 32% und bei nodal-positiven bei etwa nur 10% (69,70). Durch die Verbesserung der adjuvanten und palliativen Chemotherapie konnte mittlerweile aber das mediane Überleben auch in prognostisch ungünstigen Situationen signifikant verlängert werden (vgl. Abschnitt 1.9).

Die histologische Graduierung wurde ebenfalls als prognoserelevant beschrieben. Nach Resektion waren gut differenzierte Tumore mit einem medianen Überleben von 27,6 Monaten assoziiert, undifferenzierte Tumore nur mit 7,3 Monaten (71).

Für Patienten mit Tumoren im Stadium IV ohne Resektionsmöglichkeit und ohne Chemotherapie beschränkt sich dagegen das mÜL auf 2,5 Monate und das 5JÜL auf <1% (68). Subgruppenanalysen von Patienten im lokal fortgeschrittenen und metastasierten Erkrankungsstadium haben bereits zahlreiche prognostisch relevante epidemiologische, klinische und laborchemische Faktoren durch retrospektive Analysen definiert. Ein validierter Prognoseindex existiert bisher jedoch nicht (72). Dennoch werden einzelne Faktoren in großen retrospektiven Analysen wiederholt als prognostisch relevant belegt und gewinnen dadurch an Relevanz.

Zu den klinischen Prädiktoren gehören der Performance-Status und das Vorhandensein von Organmetastasen (72,73). Ein prognostisch relevanter Laborparameter ist der Tumormarker CA 19-9. Mit der Höhe des Ausgangswertes und seiner prozentuale Veränderung unter Chemotherapie wurden zwei prädiktive Faktoren für das Überleben beschrieben (74,75). Auch die initiale „neutrophil-to-lymphocyte ratio“ (= NLR), ein Marker der systemischen inflammatorischen Response, wurde als prognostisch relevant beschrieben. So waren höhere Werte des Quotienten mit einer kürzeren Überlebensdauer assoziiert (73). Die Identifizierung der Gesamtleukozytenzahl (= WBC) als prognostischer Marker ist ein weiterer Hinweis für die prognostische Relevanz systemischer Inflammation (72). Weitere in großen Analysen identifizierte Biomarker sind Albumin, alkalische Phosphatase (= AP), Lactatdehydrogenase (= LDH), Aspartat-Aminotransferase (= AST), C-reaktives Protein (= CRP), Bilirubin und Harnstoff-Stickstoff (= BUN) (72,75).

2.11 Fragestellung

Aufgrund der insgesamt infausten Prognose ist Langzeitüberleben bei fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen ein sehr seltenes Phänomen. Abgesehen von Einzelfallberichten existieren keine Veröffentlichungen in denen größere Kohorten beschrieben werden. Primäres Ziel dieser Arbeit ist daher die Patienten mit nachweislichem Langzeitüberleben aus dem CONKO-Studienzentrum der Charité zu charakterisieren.

Durch die Fortschritte und Indikationserweiterungen der kurativ intendierten Resektionsverfahren wächst auch die Gruppe der Patienten, die postoperativ im späteren Laufe ihrer Krankheitsgeschichte ein Rezidiv erleiden. In dieser Situation optimale Therapieverfahren und Prognoseabschätzungen anzubieten, ist essentiell für den weiteren Krankheitsverlauf. Daher sollen in einem weiteren Schritt prognostische Faktoren ausgemacht werden, die Langzeitüberleben vorhersagen können.

3 Methoden

3.1 Datenerhebung

Patienten mit Pankreaskarzinom, die zwischen 1997 und 2012 an der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie der Charité Campus Virchow-Klinikum behandelt wurden, wurden in die Datenbank „CONKO-Archiv“ aufgenommen. Grundlage der Datenbank bildeten die Patientenakten der CONKO-Studiengruppe und Akten der onkologischen Ambulanz der Charité, Campus Virchow Klinikum. Arztbriefe und Befunde dienten zur retrospektiven Aufarbeitung der individuellen Krankheitsverläufe. Für jeden Patient wurde ein „Basisformular“ (Tabelle 3) und pro erhaltene Therapie ein „Therapieformular“ (Tabelle 4) ausgefüllt, um die Datendokumentation zu standardisieren. Der Datenabgleich erfolgte über das an der Charité verwendete SAP-System und den „MegaManager“, der in der CONKO-Studiengruppe zum Einsatz kam.

Tabelle 3: 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)
OP/Rezidiv	Ort der Metastasierung (hepatisch, lymphatisch, peritoneal, pulmonal, anderer Ort der Metastasierung)
	OP (ja/nein)
	OP-Datum
	TNM-Klassifikation
	R-Status
	Rezidiv (ja/nein)
Status	Datum und Lokalisation
	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, γ GT (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 4: Therapieformular

Therapie	<u>Therapieinformationen:</u>
	Art der Therapie (Chemo/Radiochemo/Radiatio)
	Intention der Therapie (kurativ/palliativ)
	Therapielinie (Erstlinien- bis Sechstlinientherapie)
	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**=Progressive disease, **Tox**=Toxizität, **CR**=Complete Remission, **PR**=Partial Remission, **SD**=Stable disease

*die Werte wurden vor Beginn jeder Therapie neu gemessen

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden Patienten mit der Diagnose Adenokarzinom des Pankreas eingeschlossen, die zumindest eine palliativ-intendierte Therapie erhalten und seit deren Einleitung ≥ 36 Monate überlebt haben. Hierzu gehörten sowohl Patienten, die nach initialer kurativer Therapie im Rahmen ihrer weiteren Krankheitsgeschichte rezidiert waren, als auch solche bei denen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits ein lokal fortgeschrittenes nicht-resezierbares oder metastasiertes Stadium vorlag. Auf Basis dieser Kriterien konnten von insgesamt 510 Patienten 18 für die vorliegende Analyse ausgewählt werden.

3.3 Definitionen

In diesem Abschnitt werden die im Nachfolgenden verwendeten Begriffe in Reihenfolge ihrer Nennung erklärt:

R-Klassifikation – Bei einer R0-Resektion liegt kein Resttumor vor. Bei einer R1-Resektion werden Tumorreste mikroskopisch, bei einer R2-Resektion makroskopisch nachgewiesen.

ECOG Performance Status – Der Allgemeinzustand der Patienten wurde anhand dieses Scores ermittelt. ECOG 0 bezeichnet einen normalen Leistungsstatus ohne Einschränkungen. ECOG 1 verweist auf Einschränkungen bei anstrengenden körperlichen Aktivitäten. Bei ECOG 2 sind Betroffene zur eigenen Körperpflege in der Lage, können jedoch nicht mehr arbeiten. Patienten mit ECOG 3 können ihre Körperpflege nur noch begrenzt ausüben und verbringen mindestens 50% der Wachzeit in Bett oder Stuhl. Bei ECOG 4 sind Patienten bei der Körperpflege vollständig auf fremde Hilfe angewiesen und sind komplett (auf Bett oder Stuhl angewiesen) immobil.

Tumorausdehnung – Als lokal werden Tumore ohne Hinweis auf Fernmetastasen bezeichnet, hierzu zählen auch Tumore die nach primärer Operation lokal rezidivieren.

Grading - Nach UICC-Klassifikation werden drei histologische Differenzierungsgrade der Tumorzellen beschrieben. G1 steht für „gut differenziert“, G2 für „mäßig differenziert“ und G3 für „schlecht differenziert“.

Familiäre Prädisposition – Ist die Familienanamnese positiv für Pankreaskarzinome, wurde dies unabhängig von der Anzahl der betroffenen Verwandten als Risikofaktor gewertet

Body-Maß-Index (BMI) – Die Berechnung erfolgte nach folgender Formel: $BMI = \text{Gewicht (in kg)} / \text{Größe (in cm)}^2$.

CA 19-9 – Der Tumormarker wurde bei Werten <37 U/ml als normwertig festgesetzt (76). Aufgrund der prognostischen Relevanz der Höhe des CA 19-9 wurde außerdem eine Unterteilung der Patienten nach Baseline-Werten über und unter 1000 U/ml vorgenommen (77). In Abhängigkeit des Verlaufs wurde zudem die Kategorie „konstant normwertig“ benutzt, was durchgehende Werte im Normalbereich bezeichnet. Unter „konstant erhöht“ wurden Fälle eingeteilt, bei denen der erhöhte Wert im Verlauf um weniger als 5% variierte.

Laborwertnormierung – Da die Laborwerte mitunter zu unterschiedlichen Zeitpunkten in unterschiedlichen Laboren analysiert wurden, wurden standardisierte Werte für das männliche Geschlecht als Referenz verwendet (AST <39 U/l; ALT <42 U/l; Gesamtprotein 66-83 g/l; Gesamtbilirubin $\leq 1,1$ mg/dl) (78).

RECIST – Die radiologische Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte nach den „response evaluation criteria in solid tumors“. Eine partielle Remission (PR) bezeichnet einen Rückgang des Durchmessers der Zielläsionen um mindestens 30%. Als stabile Erkrankung (SD) wurde ein Rückgang der Summe aller Zielläsionen um <30% oder eine Zunahme dieser <20% bezeichnet. Als Progression (PD) wurde eine Zunahme der Zielläsionen >20% oder der Nachweis neuer Metastasen gewertet (79).

3.4 Datenauswertung

Mittels deskriptiven statistischen Methoden wurde das Patientenkollektiv hinsichtlich der Tumorcharakteristika, Risikofaktoren, Laborparameter und durchgeführter palliativer Therapien beschrieben.

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurden die Überlebenszeiten graphisch dargestellt. Das hierbei verwendete progressionsfreie Überleben wurde definiert als Zeit von Beginn der ersten palliativen Therapie bis zur Feststellung der Krankheitsprogression. Als Gesamtüberleben wurde die Zeit zwischen der Einleitung der ersten palliativen Therapie und dem Tod der Patienten gewertet. Bei Patienten die bis zum Ablauf des Beobachtungszeitraums nicht verstorben waren, wurde das Datum des letzten Kontakts in die Analyse aufgenommen und im Statistikprogramm eine entsprechende Zensur vermerkt.

Im Vergleich der Gruppen in Abhängigkeit vom Gesamtüberleben wurden die Daten mithilfe von Normalverteilungsdiagrammen auf ihre Normalverteilung überprüft. Die Gleichheit der Varianz wurde mittels Levene-Test getestet. Kam es zu deutlichen Verletzungen der Normalverteilungsannahme ($p < 0,05$) wurden nichtparametrische Testverfahren eingesetzt. Kam der Chi-Quadrat-Test zum Einsatz, wurde vorausgesetzt, dass die erwartete Häufigkeit in über 20% der Felder >5 und keine Häufigkeit <1 ist.

Die Datenauswertung erfolgte in anonymisierter Form mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics, Version 24, SPSS, Inc.

4 Ergebnisse

Die „CONKO-Archiv“-Datenbank wurde über den Zeitraum von 1997 und 2012 erstellt und umfasst insgesamt 521 Patienten. Es konnten 510 Patienten identifiziert werden, die sich einer ersten palliativen Chemotherapie unterzogen. Hiervon waren 213 (= 42%) weiblich und 297 (= 58%) männlich. Das mediane Alter betrug 62 Jahre (Frauen 63 Jahre, Männer 62 Jahre).

4.1 Analyse des Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des Gesamtüberlebens

Das Ausgangskollektiv von 510 Patienten wurde für die folgenden Analysen in drei Gruppen je nach Überlebenszeit aufgeteilt: 1. Gesamtüberleben <6 Monate (n=189), 2. Gesamtüberleben ≥6 Monate und ≤36 Monate (n=303), 3. Gesamtüberleben >36 Monate (n=18). Das mediane Gesamtüberleben ab Beginn der ersten palliativen Therapielinie lag für die erste Gruppe bei 3 Monaten, für die zweite Gruppe bei 11 und für die dritte Gruppe bei 45 Monaten. In Tabelle 5 sind die untersuchten Charakteristika innerhalb der einzelnen Subgruppen aufgeführt.

Tabelle 5: **Charakteristika in Abhängigkeit vom Gesamtüberleben im Vergleich**

Charakteristika	n (gesamt)	Subgruppe			p*
		<6 Monate	≥6 Monate ≤36	>36 Monate	
Alter	510				0,511
Median (Range)		62 (48-70)	62 (28-83)	62 (17-83)	
Geschlecht	510				0,608
% weiblich, n		39%, 75	44%, 132	39%, 7	
ECOG PS	445				0,000^a
% mit ECOG 0, n		23%, 38	51%, 135	56%, 9	
Grading	378				0,062
% G3-Tumore, n		47%, 67	37%, 82	21%, 3	
Tumorausdehnung	505				0,000
% fernmetastasiert, n		83%, 156	72%, 218	44%, 8	
CA 19-9 Ausgangswert	441				0,000
Median (Range)		2331 (0-3435641)	384 (0-2245154)	199 (0-4592)	
Therapieart Firstline	510				0,771
% Monotherapie, n		48%, 91	45%, 136	44%, 8	

* Einfaktorielle ANOVA, Chi-Quadrat- bzw. Kruskal-Wallis-Tests wurden durchgeführt um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen

^a Die minimal erwartete Häufigkeit lag bei <1

Aufgrund der signifikanten Ergebnisse der Omnibus-Teste erfolgte bezüglich der Charakteristika „Tumorausdehnung“ und „CA 19-9 Ausgangswert“ eine weitere Post-hoc-Analyse. Diese ergab hinsichtlich der „Tumorausdehnung“ einen signifikant erhöhten Anteil metastasierter Pankreaskarzinome in der Subgruppe <6 Monate ($p=0,002$) und korrespondierend einen signifikant erniedrigten Anteil in der Subgruppe >36 Monate ($p=0,002$). Die Post-hoc-Analyse des „CA 19-9 Ausgangswerts“ ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe <6 Monate und den jeweiligen anderen beiden Gruppen ($p=0,000$ vs. ≥ 6 Monate ≤ 36 ; $p=0,003$ vs. >36 Monate).

4.2 Analyse der Subgruppe der Langzeitüberlebenden

4.2.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

Von der Gesamtstichprobe überlebten 18 Patienten mehr als 36 Monate vom Zeitpunkt der ersten palliativen Therapie an. 7 von ihnen waren weiblich (= 38,9%) und 11 männlich (= 61,1 %). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Pankreaskarzinoms waren die Patienten im Median 59 Jahre alt. Männer waren mit im Mittel 59 Jahren etwas älter als Frauen mit 58 Jahren.

Bei 11 der 18 Patienten wurde bei Erstdiagnose eine Resektion durchgeführt. 1 Patient erhielt vor Resektion eine neoadjuvante Therapie. In 6 Fällen wurde eine R0-Resektion erreicht. Bei 4 Patienten konnte eine R1-Resektion und in einem Fall lediglich eine R2-Resektion erreicht werden. In einem Fall konnte der Resektionsstatus nicht sicher erfasst werden.

Die Einleitung der ersten palliativen Therapie erfolgte im medianen Alter von 62 Jahren. Bei 44% der Patienten lagen zu diesem Zeitpunkt Fernmetastasen vor. Die Tumorcharakteristika zum Zeitpunkt der Einleitung der palliativen Therapie sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: **Patienten- und Tumorcharakteristika zu Beginn der palliativen Therapie**

	Patienten, n	(%)
ECOG Performance Status		
0	9	(50)
1	7	(39)
unbekannt	2	(11)
Primärtumorlokalisation		
Pankreaskopf	14	(77)
Pankreaskorpus	2	(11)
Pankreasschwanz	1	(5)
Pankreaskorpus/-schwanz	1	(5)
Tumorausdehnung		
Lokal	10	(56)
Fernmetastasen	8	(44)
Lokalisation der Fernmetastasen*		
Hepatisch	5	(27)
Pulmonal	2	(11)
Lymphonodulär	2	(11)
Peritoneal	1	(5)
Histologie		
Duktales Adenokarzinom	6	(33)
Kolloides Karzinom	6	(33)
Adenokarzinom, onA	6	(33)
Grading		
G1	4	(22)
G2	7	(38)
G3	3	(16)
unbekannt	4	(22)

* Multiple Lokalisationen möglich

4.2.2 Risikofaktoren

Mit Nikotinabusus, Diabetes mellitus, chronischer Pankreatitis, familiärer Prädisposition und Body-Mass-Index (= BMI) waren bei den Patienten 5 Risikofaktoren erhoben worden, die möglicherweise mit der Entstehung des Pankreaskarzinoms assoziiert sind. Die im Folgenden genannten Prozentangaben begrenzen sich auf die Patienten, bei denen die Angaben tatsächlich vorlagen. Bei 15 von 18 Patienten wurde die Nikotinanamnese erhoben, 5 (= 33,3%) von ihnen waren Raucher. 5 (= 27,8%) von 18 Patienten litten bereits vor Diagnose des Pankreaskarzinoms an einem Diabetes mellitus. Bei 15 Patienten lagen Angaben über chronische Pankreatitiden in der Vorgeschichte vor und in 6 Fällen (= 40%) war die Anamnese positiv. Nur in 11 Fällen lagen

Angaben zur Familienanamnese vor. Von diesen waren bei zwei Patienten (= 18,2%) Pankreaskarzinome in der Familie bekannt. Der BMI lag im Mittel mit 22,6 kg/m² im Normalbereich. Ein Patient (= 5,6%) war bei Erstdiagnose untergewichtig (BMI < 18,5 kg/m²), 13 Patienten (= 72,2%) normalgewichtig (BMI 18,5 – 24,99 kg/m²) und 4 Patienten (= 22,2 %) übergewichtig (BMI > 25 kg/m²). Alle 4 übergewichtigen Patienten waren im Stadium der Präadipositas (BMI 25,0 – 29,9 kg/m²). Bei Patienten, die initial operiert wurden, kam es bis zur Einleitung der palliativen Therapie zu einem Abfall des BMI von Median 23,2 (*Range* 19-28) auf 21,6 (*Range* 18-28) kg/m². Bei Patienten, die keine Operation erhielten, wurde nach der Diagnose die palliative Therapie eingeleitet. Ihr BMI lag im Median bei 21,2 (*Range* 20-23) kg/m². Im gesamten Kollektiv blieb das mediane Gewicht vor Einleitung der ersten palliativen Therapie bis zu Beginn der zweiten palliativen Therapielinie mit 63,0 (*Range* 54-77, n=17) kg und 63,9 (*Range* 50-90, n=16) kg konstant.

4.2.3 Baseline-Laborparameter

Der Tumormarker CA 19-9 war zum Zeitpunkt der Einleitung der palliativen Therapie bei 12 von 17 Patienten erhöht (>37 U/ml). In einem Fall lag keine Erfassung zu diesem Zeitpunkt vor. In 4 Fällen betrug die Erhöhung >1000 U/ml. Im Median lag das CA 19-9 bei 198 (*Range* 0-4592) U/ml. In Tabelle 7 sind weitere ausgewählte Laborparameter zum Zeitpunkt der palliativen Therapieeinleitung zusammengefasst.

Tabelle 7: *Laborparameter zum Zeitpunkt der palliativen Therapieeinleitung*

Laborparameter	n	Median, Einheit	(Range)
Hämoglobin	15	12,0 /nl	(10,4-16,0)
Leukozyten	15	6,2 /nl	(2,9-11,1)
Gesamtprotein	12	7,2 g/dl	(5,6-8,6)
Gesamtbilirubin	14	0,5 mg/dl	(0,2-1,8)
AST	14	23,0 U/l	(9-100)
ALT	14	22,5 U/l	(13-310)

4.2.4 Palliative Therapieregime

Im Mittel erhielten die Patienten 3,5 (*Range* 1-6) Therapielinien. Insgesamt kamen 17 unterschiedliche Mono- oder Kombinationsregime zum Einsatz. In Tabelle 8 sind die verwendeten Regime und ihre prozentuale Häufigkeit je Therapielinie aufgeführt.

Tabelle 8: *Verwendete palliative Therapieregime je Therapielinie*

1. Palliative Therapielinie, n=18		
	n,	%
Gemcitabin	8	(44)
Gemcitabin + 5-FU/Folinsäure	5	(27)
Gemcitabin + 5-FU/Folinsäure + Cisplatin	2	(11)
Gemcitabin + Pemetrexed	1	(6)
Gemcitabin + Matuzumab	1	(6)
Oxaliplatin + 5-FU/Folinsäure	1	(6)
2. Palliative Therapielinie, n=16		
Gemcitabin	4	(25)
Gemcitabin + Radiatio	1	(6)
Oxaliplatin + 5-FU/Folinsäure / Capeticabin	6	(38)
Paclitaxel	3	(19)
Docetaxel	1	(6)
Radiatio	1	(1)
3. Palliative Therapielinie, n=13		
Gemcitabin	4	(31)
Gemcitabin + Erlotinib	1	(8)
Gemcitabin + 5-FU/Folinsäure	1	(8)
Gemcitabin + 5-FU/Folinsäure + Cisplatin	1	(8)
Oxaliplatin + 5-FU/Folinsäure	3	(23)
Mitomycin + Capecitabin	1	(8)
Capecitabin	1	(8)
Radiatio	1	(8)
4. Palliative Therapielinie, n=9		
Paclitaxel	3	(33)
Oxaliplatin + 5-FU/Folinsäure	2	(22)
Erlotinib	1	(11)
Radiatio	3	(33)
5. Palliative Therapielinie, n=5		
Gemcitabin + Erlotinib	1	(20)
Gemcitabin + 5-FU/Folinsäure + Cisplatin	1	(20)
Oxaliplatin + 5-FU/Folinsäure	1	(20)
nab-Paclitaxel	1	(20)
Radiatio	1	(20)
6. Palliative Therapielinie, n=3		
Gemcitabin	1	(25)
Gemcitabin + Capecitabin	1	(25)
Oxaliplatin + 5-FU/Folinsäure	1	(25)
Mitomycin + Capecitabin	1	(25)

Die kumulative Dauer aller Therapielinien lag im Median bei 35,7 (*Range* 8-48) Monaten. Davon fielen 9,6 (*Range* 2-40) Monate auf die First-Line. Der kumulative therapiefreie Zeitraum betrug im Median 3,8 (*Range* 0-101) Monate.

4.2.5 Therapieansprechen

Für jede Therapielinie wurde das beste radiologische Therapieansprechen dokumentiert. Über alle Therapielinien zusammen betrachtet konnte in nur 8% der Fälle eine partielle Remission als bestes Ansprechen erreicht werden. In Tabelle 9 ist eine detaillierte Aufstellung über die einzelnen Therapielinien aufgeführt.

Tabelle 9: Therapieansprechen über die einzelnen Therapielinien

Therapielinie	1	2	3	4	5	6
	n, (%)	n, (%)	n, (%)	n, (%)	n, (%)	n, (%)
Partielle Remission (PR)	1 (6)	2 (13)	0 (0)	1 (11)	1 (20)	0 (0)
Stabile Erkrankung (SD)	16 (89)	12 (75)	9 (69)	2 (22)	4 (80)	2 (50)
Progression (PD)	0 (0)	1 (6)	2 (15)	2 (22)	0 (0)	1 (25)
Unbekannt	1 (6)	1 (6)	2 (15)	4 (44)	0 (0)	1 (25)

Die Dokumentation des Tumormarkers CA 19-9 lag über alle Therapielinien zusammengenommen in 82% der Fälle vor. Für jede Therapielinie wurden ein Ausgangswert und der minimale Wert erhoben. Das daraus ermittelte Tumormarker-Ansprechen ist detailliert in Tabelle 10 dargestellt. Abbildung 1 zeigt den Verlauf des Medians des CA 19-9 über die einzelnen Zeitpunkte der Therapie. Vor Einleitung der ersten palliativen Therapie betrug das CA 19-9 im Median 198 U/ml (*Range* 0-4592).

Tabelle 10: Tumormarker-Ansprechen über die einzelnen Therapielinien

Therapielinie	1	2	3	4	5	6
	n, (%)	n, (%)	n, (%)	n, (%)	n, (%)	n, (%)
Normalisierung	4 (22)	2 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abfall	6 (33)	5 (28)	5 (38)	2 (22)	5 (100)	3 (75)
Konstant normwertig	4 (22)	4 (22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Konstant erhöht	1 (6)	1 (6)	3 (23)	3 (33)	0 (0)	0 (0)
Anstieg	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unbekannt	3 (17)	3 (17)	5 (28)	4 (44)	0 (0)	1 (25)

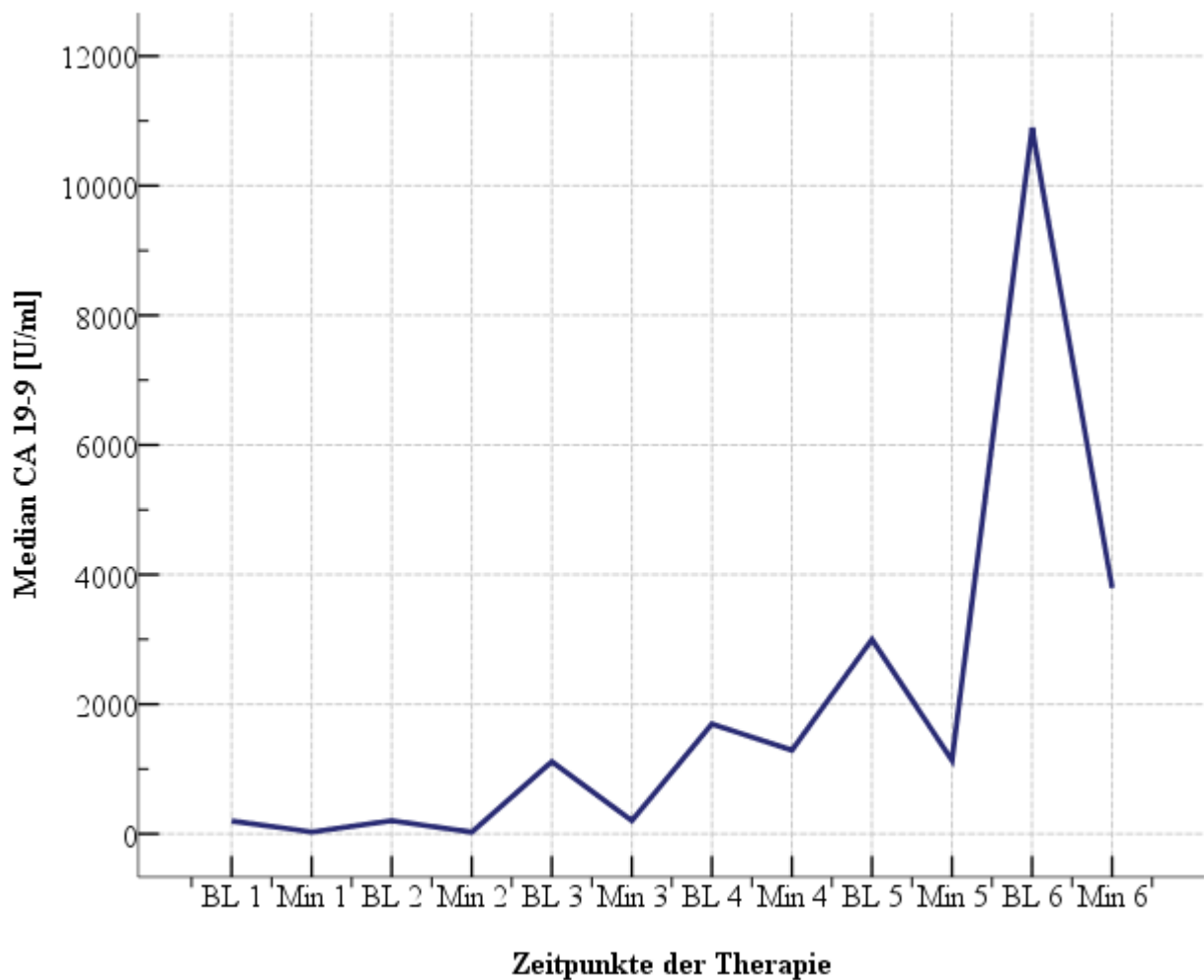


Abbildung 1: Tumormarker im Verlauf der palliativen Therapie, BL = "Baseline" zu Beginn der jeweiligen Therapielinie, Min = niedrigster Wert während der Therapielinie

4.2.6 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Das progressionsfreie Überleben betrug in der ersten Therapielinie im Median 11 (Range 3-40) Monate (Abbildung 2).

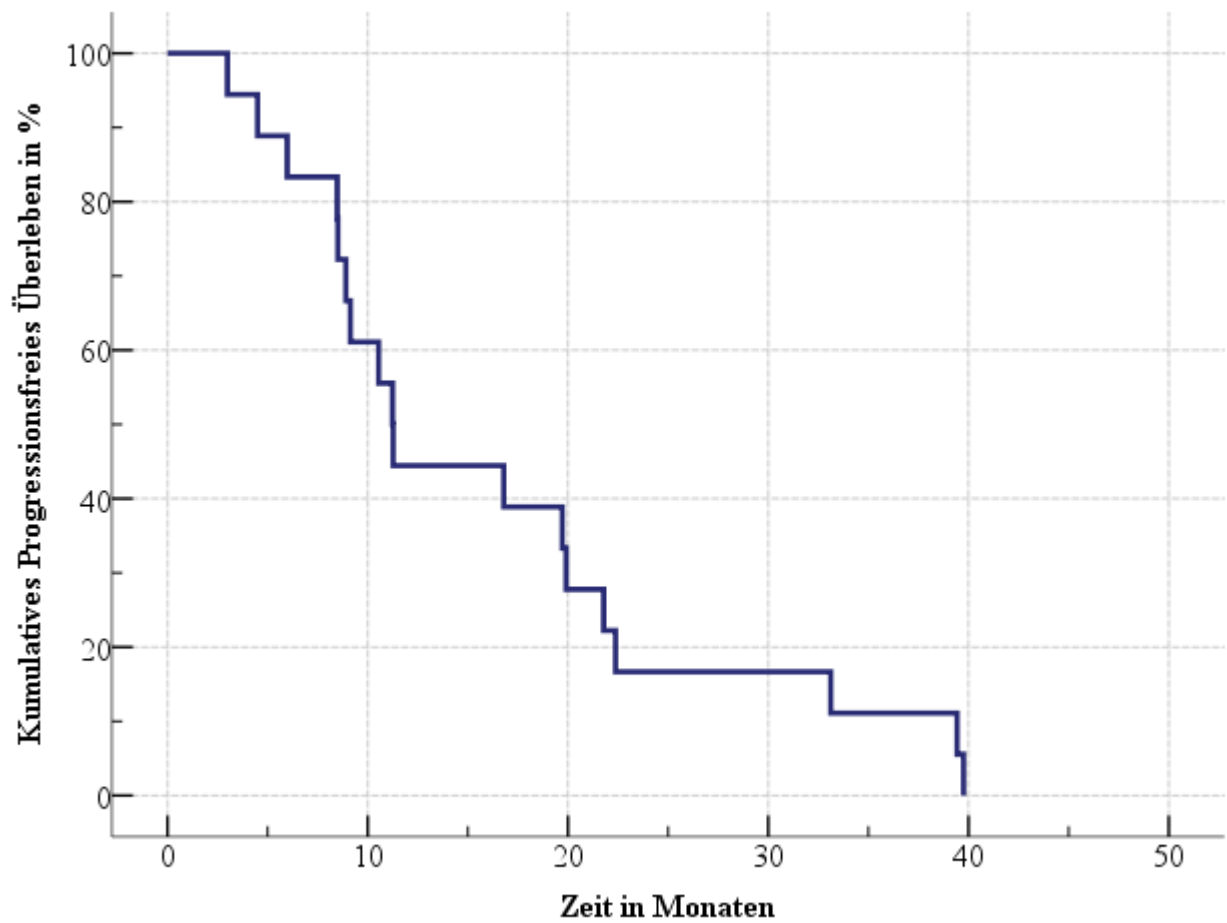


Abbildung 2: *Progressionsfreies Überleben von Beginn der palliativen Therapie (n=18)*

Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten von Einleitung der ersten palliativen Therapie an betrug 45 (*Range* 36-156) Monate (Abbildung 3). Berechnet von Erstdiagnose des Pankreaskarzinoms an lag das mediane Gesamtüberleben bei 62 (*Range* 37-186) Monaten.

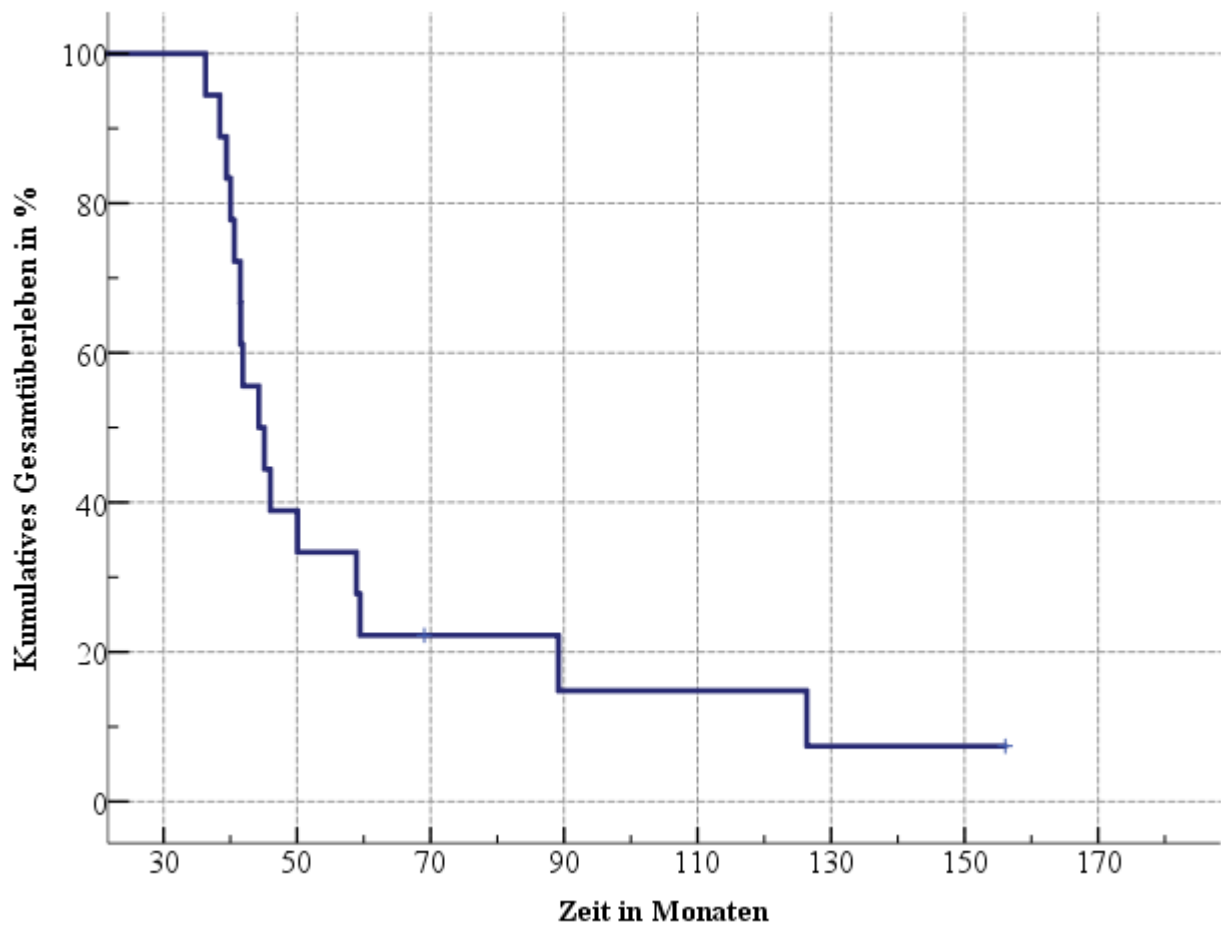


Abbildung 3: Gesamtüberleben von Beginn der palliativen Therapie (n=18)

4.2.7 Subgruppenanalyse der Überlebensdaten

Das mediane Gesamtüberleben der Patienten, bei denen es in der ersten Therapielinie zu einem Abfall des Tumormarkers CA 19-9 >50% kam, lag bei 45 (*Range* 39-126) Monaten. Im Vergleich dazu lag das Gesamtüberleben bei Abfall des Tumormarkers <50% bei 42 (*Range* 36-89) Monaten. Die hierzugehörigen Kaplan-Meier-Überlebenskurven sind in Abbildung 4 dargestellt. Die Tabelle 11 enthält eine ausführliche Darstellung des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit des Tumormarker-Ansprechens unter der ersten palliativen Therapielinie.

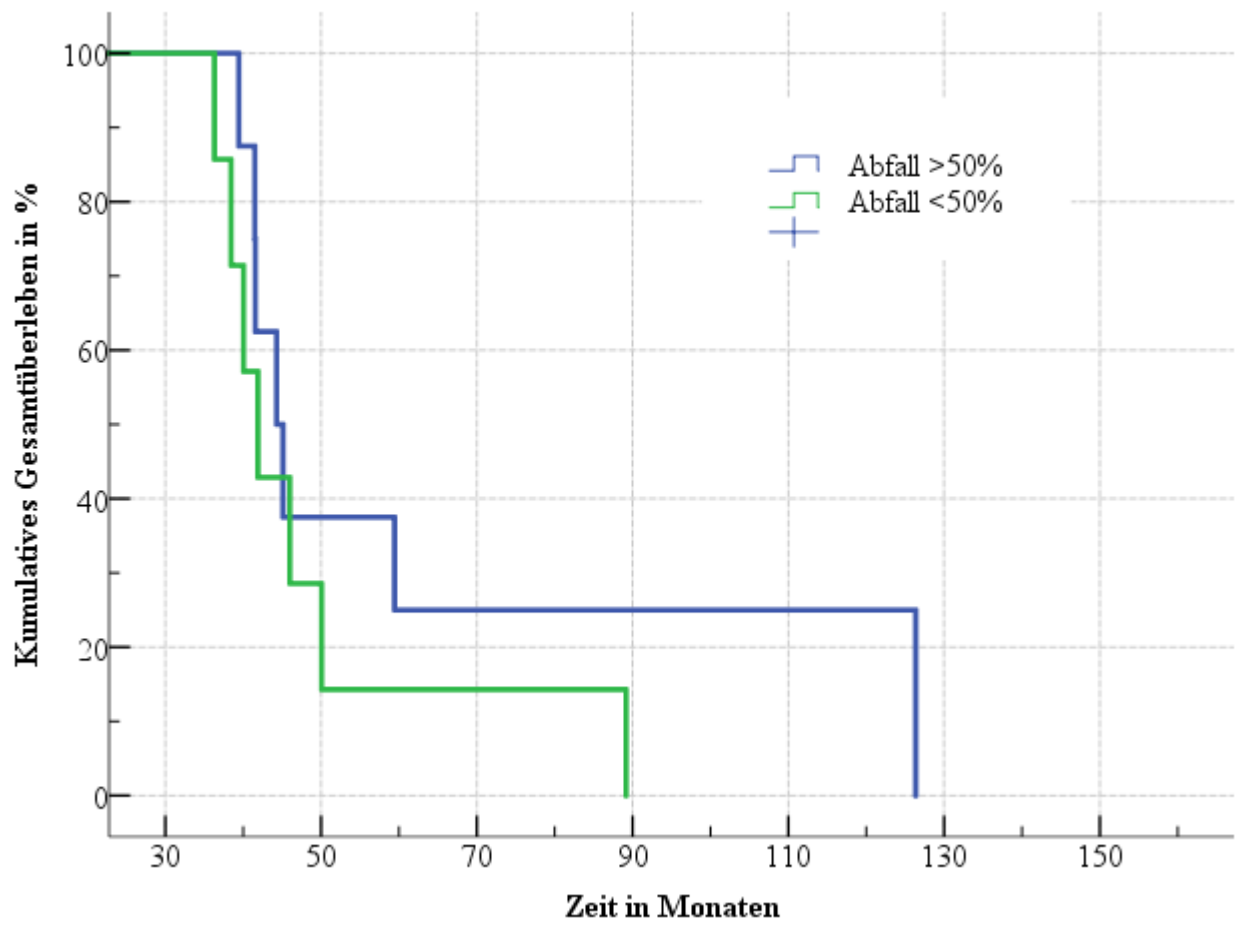


Abbildung 4: Gesamtüberleben der Patienten mit Tumormarker-Abfall >50% (n=8) und <50% (n=7) während der ersten palliativen Therapie

Tabelle 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Tumormarker-Ansprechens in der ersten palliativen Therapielinie

Subgruppe	n	Overall survival	
		Median,	(Range) Monate
Tumormarker-Ansprechen (1. Therapielinie)			
Normalisierung	4	55	(39-126)
Abfall	6	43	(38-59)
Konstant normwertig	4	43	(36-89)
Konstant erhöht	1	46	
Unbekannt	3	58	(40-156)
Prozentualer CA 19-9-Abfall (1. Therapielinie)			
>50%	8	45	(39-126)
<50%	7	42	(36-89)
Unbekannt	3	59	(41-156)
Ausgangswert Ca 19-9 (Vor 1. Therapielinie)			
>37 U/ml	12	46	(38-126)
<37 U/ml	5	44	(36-156)
Unbekannt	1	41	

In Tabelle 12 ist das Gesamtüberleben in weiteren Subgruppen dargestellt. Als Faktor für ein eher verlängertes medianes Überleben erwies sich die Anzahl der durchgeführten Therapielinien. Dagegen war das mediane Überleben bei unterschiedlichem ECOG Performance Status zu Therapiebeginn näherungsweise gleich. Ähnlich verhielt es sich hinsichtlich unterschiedlicher Tumorausdehnung und Anzahl der verwendeten Substanzen in der ersten palliativen Therapielinie. Für die „Therapieart Firstline“ wurde zusätzlich das progressionsfreie Überleben bestimmt, welches bei Monotherapien bei 11 (Range 8-22) Monaten und bei Kombinationstherapien bei 15 (Range 3-40) Monaten lag.

Tabelle 12: Gesamtüberleben in verschiedenen Subgruppen

Subgruppe	n	Overall survival	
		Median	(Range), Monate
ECOG Performance Status			
0	9	45	(38-156)
1	7	44	(36-69)
Unbekannt	2	65	(41-89)
Tumorausdehnung			
Lokal	10	45	(38-156)
Fernmetastasen	8	45	(36-126)
Therapielinien			
1-3	9	42	(36-156)
≥4	9	45	(38-126)
Therapieart Firstline			
Monotherapie	8	45	(36-156)
Kombinationstherapie	10	44	(38-126)

4.2.8 Gründe für einen Therapieabbruch und Toxizitäten

Die Gründe, die in jeder einzelnen Therapielinie zum Therapieabbruch geführt haben, sind detailliert in Tabelle 13 aufgeführt. Über alle Therapielinien zusammen wurde in der Mehrzahl der Fälle (54%) die Therapie aufgrund einer Erkrankungsprogression abgebrochen.

Tabelle 13: Gründe für Therapieabbruch in den einzelnen Therapielinien

Therapielinie	1		2		3		4		5		6	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Progression (PD)	11	(61)	7	(44)	6	(46)	4	(44)	3	(60)	4	(100)
Reguläres Therapieende	1	(6)	4	(25)	4	(30)	2	(22)	1	(20)	0	(0)
Patientenwunsch	0	(0)	3	(19)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Toxizität	5	(28)	2	(13)	2	(15)	2	(22)	1	(20)	0	(0)
Tod	1	(6)	0	(0)	0	(0)	1	(11)	0	(0)	0	(0)
Unbekannt	0	(0)	1	(6)	1	(8)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Gesamt	18	(100)	17	(100)	13	(100)	9	(100)	5	(100)	4	(100)

Im Folgenden werden die Toxizitäten, die zum Therapieabbruch führten einzeln aufgelistet: Bei drei Patienten musste die Therapie in der First-Line aufgrund von Hämatotoxizität abgebrochen werden. Zwei davon erhielten Gemcitabin + 5-FU/Folinsäure + Cisplatin, ein weiterer Gemcitabin + Pemetrexed. Ein Patient entwickelte unter Gemcitabin + 5-FU/Folinsäure eine Mukositis mit Zungenulkus. Bei einem weiteren kam unter Gemcitabin zu einer Depression. In

der Second-Line kam es bei einem Patienten unter Oxaliplatin + 5-FU/Folinsäure zu einer allergischen Reaktion auf Oxaliplatin und therapieassoziiertes Polyneuropathie. Ein weiterer Patient entwickelte unter Docetaxel eine Polyneuropathie. In der dritten Linie wurde die Therapie in einem Fall aufgrund eines Hand-Fuß-Syndroms unter Capecitabin-Therapie abgebrochen. Bei einem anderen Patienten kam es unter Mitomycin C + Capecitabin zu einer gastrointestinalen Blutung. In der vierten Therapielinie wurde in einem Fall die Radiotherapie aufgrund eines Ikterus abgebrochen, in einem anderen Fall wurde die Radiotherapie aufgrund von Nausea und Erbrechen beendet. In der fünften-Therapielinie führte in einem Fall eine akute Cholezystitis und Harnstau unter nab-Paclitaxel zum Therapieabbruch.

5 Diskussion

Ein kleines Kollektiv von Patienten des CONKO-Archivs mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom überlebte in der palliativen Behandlungssituation mehr als drei Jahre. Einige in der Literatur dokumentierte Faktoren, die sich positiv auf das Gesamtüberleben auswirken, konnten für diese Patientengruppe nachgewiesen werden. Für den klinischen Alltag ist eine fundierte Abschätzung der Prognose von fortgeschrittenen Pankreaskarzinompatienten von entscheidender Bedeutung, um einerseits palliative Therapieverfahren sinnvoll einsetzen zu können und andererseits Übertherapie zugunsten einer würdevollen Palliation zu vermeiden. Schließlich ist zu diskutieren, ob und wenn ja, wie man dann diese Möglichkeit der Abschätzung in das Patientenaufklärungs- und Führungsgespräch sinnvoll integrieren könnte.

Der retrospektive Charakter der vorliegenden Studie mit einer geringen Patientenzahl erlaubt es zwar Hypothesen zu dieser Fragestellung zu entwickeln oder bestehende Hypothesen zu stärken, eine wissenschaftlich anerkannte Hypothesenprüfung kann hierdurch jedoch nicht erfolgen. Hierfür sind weitere prospektive, randomisierte Studien von Nöten. Zusätzlich muss auf die, durch unvollständige Unterlagen oder teilweise lückenhafte Dokumentation entstandenen, Fehlerquellen für die Datenanalyse hingewiesen werden. Hierdurch sinkt die Vergleichbarkeit zu Ergebnissen größerer prospektiver Studien, welche im Allgemeinen eine höhere Reliabilität und Validität besitzen. Ferner muss auf den Selektionscharakter (Gesamtüberleben >36 Monate) der vorliegenden Studie hingewiesen werden, wodurch die Vergleichbarkeit der vorliegenden Daten zu publizierten Studienergebnissen zusätzlich eingeschränkt wird.

Im ersten Teil der Diskussion sollen die Überlebensdaten in den Kontext vergleichbarer Studien gesetzt werden und die angewendeten palliativen Therapieverfahren verglichen werden. Im zweiten Teil werden die einzelnen prognoserelevanten Faktoren erörtert.

5.1 Überleben beim palliativ therapierten Pankreaskarzinom

Die vorliegende Studie untersuchte Patienten, die zwischen 1997 und 2012 behandelt und im CONKO-Archiv dokumentiert wurden. Die palliative Erstlinientherapie erfolgte zum Teil analog des in diesem Zeitraum gültigen Standards, der Monotherapie mit Gemcitabin (60). Hierunter wird das mediane Gesamtüberleben in der Literatur mit 5,1 bis 6,3 Monaten angegeben, bei einem gleichzeitigen medianen progressionsfreien Überleben von 2,3 bis 2,8 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit, ein Jahr nach Therapiebeginn noch zu leben, lag zwischen 15-18% (60,80). Dem gegenüber steht das deutlich längere mediane Überleben von 45 Monaten in der vorliegenden Subgruppe. In erster Linie ist dieser Unterschied natürlich durch die Selektion zu

erklären, die in dieser Studie vorgenommen wurde. Das progressionsfreie Überleben von im Median 11 Monaten unter Gemcitabin-Monotherapie weist dennoch auf außergewöhnlich gutes Ansprechen unter dieser Behandlung hin. Entsprechend hierzu konnten Makris et al. (2017) zeigen, dass sowohl unter Monotherapie als auch Gemcitabin-haltiger Kombinationschemotherapie ein klarer Zusammenhang zwischen dem initialen progressionsfreien Überleben und Langzeitüberleben besteht. Ein zusätzlicher günstiger Faktor ergibt sich daraus, dass bei keinem Patienten die Gemcitabin-Behandlung in der ersten Therapielinie aufgrund von Toxizität abgebrochen werden musste.

Der andere Teil der Patienten wurde in der ersten Therapielinie im Rahmen unterschiedlicher Phase-I, II und III Studien behandelt, die die Wirksamkeit von Gemcitabin-haltigen Kombinationschemotherapien untersuchten. Das Gesamtüberleben in dieser Subgruppe war mit dem der Monotherapie vergleichbar (vgl. Tabelle 12). Das progressionsfreie Überleben war mit im Median 15 Monaten (vgl. Abschnitt 4.2.7) jedoch verlängert, was durch den synergistischen zytostatischen Effekt zweier Substanzen erklärt werden kann. Zu dieser Beobachtung passt auch das Ergebnis der Metaanalyse von Bria et al (2007), die ebenfalls zwar keinen Vorteil für das Gesamtüberleben bei jedoch signifikant verbessertem Therapieansprechen und progressionsfreiem Überleben unter der Kombinationstherapie belegen konnte (81). Nicht unerwartet ist die Tatsache, dass 40% der Patienten unter Kombinationschemotherapie die Therapie aufgrund von Toxizität abbrechen mussten (vgl. Abschnitt 4.2.8). Es ist denkbar, dass die Wirksamkeit der Kombination auf das Gesamtüberleben hierdurch zusätzlich beeinträchtigt wurde. An dieser Stelle muss auch auf die Heterogenität der Kombinationstherapie-Gruppe hingewiesen werden, wodurch sowohl der hier vorgenommene Vergleich zur Monotherapie-Gruppe als auch der Bezug zu Ergebnissen aus der Literatur keinem idealen methodischen Vorgehen entspricht.

In einer weiteren Subgruppenanalyse zeigte sich im Median ein leicht verlängertes Überleben derjenigen Patienten, die mehr als drei palliative Therapielinien erhielten (45 vs. 42 Monate). Aufgrund der großen Menge unterschiedlicher palliativer Therapieregime ist ein strukturierter Vergleich im kleinen untersuchten Kollektiv nicht durchführbar. In der Zweitlinienbehandlung konnte die Wirksamkeit von Kombinationstherapieverfahren demonstriert werden (64,67). Jenseits der Zweitlinientherapie existieren jedoch keine randomisierten Studien zum weiteren therapeutischen Vorgehen. Bei Patienten mit erhaltenem ECOG-Performance-Score ist der sequentielle Einsatz unterschiedlicher Zytostatika auf individueller Basis vertretbar. Mit der

vorliegenden Untersuchung kann demonstriert werden, dass in seltenen Fällen durch dieses Vorgehen ein deutlich verlängertes Überleben erreicht werden kann. Es muss aber beachtet werden, dass 5 der 13 Patienten ab der 3. Linie die Therapie aufgrund von Toxizität abbrechen mussten und hierdurch eine potentielle Beeinträchtigung der Lebensqualität entstanden sein könnte.

Aufgrund des allgemein guten Ansprechens auf die unterschiedlichen Therapiemodalitäten, das zu einem vergleichbaren Gesamtüberleben in der Mono- und Kombinationstherapie führte, muss aber davon ausgegangen werden, dass weitere allgemeingültige Faktoren das Gesamtüberleben im vorliegenden Kollektiv günstig beeinflusst haben (vgl. Abschnitt 4.2).

Heutzutage existieren mit FOLFIRINOX und Gemcitabin/nab-Paclitaxel zwei Kombinationstherapieverfahren, die sich durch ihren überlegenen Effekt auf das Gesamtüberleben gegenüber der Anwendung von Gemcitabin in der ersten Therapielinie durchsetzen konnten (42,50,52). Da die Patienten des vorliegenden Kollektivs allesamt vor der Einführung dieser modernen Therapieverfahren diagnostiziert und behandelt wurden, ist die Übertragbarkeit der hier präsentierten therapeutischen Verfahren auf die aktuelle klinische Situation eingeschränkt. In der Zukunft werden daher weitere Studien notwendig sein, um den Einfluss der therapeutischen Vorgehensweise auf das Langzeitüberleben bei Pankreaskarzinompatienten zu untersuchen.

5.2 Auswertung prognosebestimmender Faktoren

Mit einem medianen Erkrankungsalter von 62 Jahren liegt die vorliegende Studienpopulation deutlich unter dem deutschen Durchschnitt von 71 Jahren für Männer und 75 Jahren für Frauen (1). Jüngere Patienten leiden allgemein unter weniger Komorbiditäten, haben eine geringere Wahrscheinlichkeit an krankheitsunabhängigen Faktoren zu versterben und verfügen meist über einen besseren Allgemeinzustand. So wiesen alle Patienten des Gesamtkollektivs einen günstigen ECOG-Performance Status <2 auf, was in vielen Studien als wichtiger prognostischer Faktor für Langzeitüberleben beschrieben wurde (72,82,83). Entsprechend konnte in der Subgruppenanalyse der Langzeitüberleber für ECOG 0 und 1 ein ähnliches medianes Gesamtüberleben (45 vs. 44 Monate) demonstriert werden.

Die Beobachtung, dass sich die Mehrzahl der Primärtumoren (77%) im Pankreaskopf befand, deckt sich einerseits mit der in der Literatur beschriebenen Verteilung, verwundert andererseits

aber auch nicht, da ihnen eine günstigere Prognose als Tumoren des Korpus- und Schwanzbereichs zugeschrieben wird. Ursache hierfür sind die frühzeitigeren Symptome und damit verbundene mögliche Diagnose in niedrigeren Stadien (29). Betrachtet man die histologischen Subtypen, so fällt die hohe Anzahl kolloider Karzinome (33%) auf, die mit einer günstigeren Prognose als konventionelle duktales Adenokarzinome assoziiert sind (4). In einem großen Kollektiv operierter Patienten beschränkte sich die Häufigkeit kolloider Karzinome lediglich auf 10% (84). Die Verteilung des Tumorgradings verhielt sich ähnlich zu größeren Studienpopulationen (71). Grundsätzlich ist ein guter Differenzierungsgrad mit einer besseren Prognose assoziiert als ein schlechterer, jedoch bezieht sich diese Beobachtung, ähnlich wie die der prognoserelevanten histologischen Subtypen, auf operierte Patienten (71,84). Eine Übertragung auf das vorliegende Kollektiv (rezidivierter, primär inoperabler und metastasierter Patienten) kann nur sehr eingeschränkt vorgenommen werden, da ein möglicher prognoserelevanter Effekt eventuell nur zum Zeitpunkt der Operation bestand, ab Diagnose des Rezidivs aber dann vielleicht andere Faktoren größere Relevanz bekommen.

Die hohe Anzahl an in kurativer Absicht voroperierter Patienten im untersuchten Kollektiv wirft die Frage auf, ob die Resektion einen positiven Einfluss auf das Langzeitüberleben hatte. Es erscheint plausibel, dass im Rahmen der postoperativen Nachsorge Rezidive im Vergleich zu Neudiagnosen in einem früheren Erkrankungsstadium erfasst und therapiert werden, womit letztendlich auch eine bessere Prognose vergesellschaftet sein könnte. Eine prospektiv randomisierte Untersuchung zum metastasierten kolorektalen Karzinom ergab, dass ein Aufschieben des Beginns einer medikamentösen Tumortherapie nach Metastasendiagnose bis zum Auftreten von Symptomen zu einem schlechteren Gesamtüberleben führt, verglichen mit einem sofortigen Beginn der Therapie nach Diagnose von Metastasen (85). Allerdings sind zur Klärung dieser Fragestellung zusätzliche Studien notwendig.

Der hohe Prozentsatz lokal begrenzter Tumore und die niedrige Anzahl von Metastasenlokalisationen (vgl. Tabelle 6) sind Indizien für eine geringe Tumorlast im vorliegenden Kollektiv. Der prognostische Vorteil oligometastasierter gegenüber polymetastasierter Erkrankungen konnte im Vorfeld belegt werden (68,72). Interessanterweise zeigte sich in der Subgruppenanalyse aber keine Tendenz für ein längeres Gesamtüberleben bei den lokalisierten, nicht metastasierten Tumoren. Eine mögliche Interpretation ist der Einsatz multipler palliativer Therapielinien, durch die in beiden Gruppen eine ähnliche Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt werden konnte. Der überwiegende Anteil hepatischer Filialisierung

steht im Einklang mit der Beobachtung, dass die Leber das am häufigsten befallene Organ im Falle von Fernmetastasen ist (86). Kim et al (2015) konnten demonstrieren, dass eine hepatische Filialisierung gegenüber andere Organmetastasen mit einem signifikant verkürzten Langzeitüberleben einherging und begründeten dies damit, dass mit der hepatischen Filialisierung weitere ungünstige Prognosefaktoren (hoher ECOG, reduzierter Ernährungsstatus, höheres CA 19-9) assoziiert waren (83). Da diese Faktoren im vorliegenden Kollektiv nur akzentuiert bzw. nicht auftraten, könnte hierin die Ursache liegen, warum der Faktor hepatische Filialisierung insgesamt keinen Nachteil für das Gesamtüberleben erwirkt hat.

Hinsichtlich der untersuchten Risikofaktoren existieren eindeutige Belege für deren Assoziation mit der Entstehung von Pankreaskarzinomen, jedoch gibt es sehr kontroverse Publikationen in Bezug auf deren prognosebestimmende Relevanz (8-10,87). Der hohe Anteil chronischer Pankreatitiden im untersuchten Kollektiv ist aber hervorzuheben, da auch in diesem Falle denkbar ist, dass diese Patienten durch ihre Vorgeschichte eine frühzeitige Diagnose im niedrigeren Tumorstadium erhalten. So erfolgte bei 5 der 6 Patienten mit chronischer Pankreatitis eine initiale Resektion. Bislang existieren jedoch keine Studien, die die Prognoserelevanz chronischer Pankreatitiden an größeren Kollektiven untersucht haben. Zu BMI und Prognose des Pankreaskarzinoms existieren zahlreiche Studien, teilweise mit kontroversen Ergebnissen. Eine Metaanalyse von Shi et al. (2016) kam zu dem Ergebnis, dass Adipositas im Erwachsenenalter das Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu versterben, erhöht und auch negativen Einfluss auf die Prognose nach Diagnose hat (87). Dem entsprechend war der überwiegende Teil des hier untersuchten Kollektivs normalgewichtig und die Patienten mit erhöhten BMI lediglich im Stadium der Präadipositas. Nicht verwunderlich war, dass der BMI bei Patienten nach Operation im Median abfiel. In einer Studie von Choi et al. (2014) wurde das BMI-Verhalten unter Therapie von Pankreaskarzinom-Patienten adressiert. Kam es unter palliativer Chemotherapie zu Abnahme des BMI, resultierte hieraus ein negativer Effekt auf das Gesamtüberleben (88). Das Gewicht im hier untersuchten Kollektiv blieb von Beginn der ersten palliativen Therapie bis zur Einleitung der zweiten Therapielinie näherungsweise stabil, wodurch sich in Addition ein weiterer positiver Effekt für das Gesamtüberleben ergeben haben könnte. Der Einfluss einer postoperativen BMI-Abnahme bis zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose wurde bislang in keiner größeren Studie untersucht.

Die Laborparameter zu Beginn der palliativen Therapie weisen im Median auf einen suffizienten biliären Abfluss, eine geringe Leberschädigung sowie eine normwertige Lebersyntheseleistung

hin. Die prognostische Relevanz niedriger Transaminasen und Cholestaseparameter wurde in vielen Studien demonstriert (72,75,89,90). Im vorliegenden Kollektiv muss aber auf die zum Teil fehlenden Labordaten vor Therapieeinleitung verwiesen werden.

Das Ausgangs-CA 19-9 konnte in zahlreichen Studien als prognoserelevanter Faktor definiert werden (72,89-91). Interessanterweise hatten Patienten mit erhöhtem Ausgangs-CA 19-9 ein eher leicht verlängertes medianes Gesamtüberleben als Patienten mit normalem CA 19-9-Wert (46 vs. 44 Monate). Diese Beobachtung steht auf den ersten Blick im Gegensatz zu der Studie von Reni et al., die belegen konnte, dass ein normales Ausgangs-CA 19-9 mit einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens assoziiert ist (91). Die Limitierung der vorliegenden Studie auf Patienten mit einem Gesamtüberleben über 36 Monate, deutlich divergierende mediane Ausgangs-CA 19-9-Werte (198 vs. 1167 U/ml) und die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie nur ein Patient kein objektivierbares CA 19-9-Ansprechen zeigte, könnten hierfür verantwortlich sein.

Die positive Auswirkung des CA 19-9-Ansprechens unter Chemotherapie auf das Gesamtüberleben wurde in vielen Studien dokumentiert (75,91-93). In der vorliegenden Studie zeigte eine Reduktion $>50\%$ im Vergleich zu $<50\%$ eine Tendenz zu einem leicht verlängerten, medianen Gesamtüberleben (45 vs. 42 Monate). Allerdings konnten Hess et al. (2008) in einer großen Studie mit 319 Patienten diesen Zusammenhang nicht signifikant reproduzieren (94). Verantwortlich für diese divergenten Beobachtungen könnten unterschiedlich gewählte Dichotomisierungen des prozentualen Abfalls ($\geq 80\%$ vs. $\geq 50\%$), oder verschieden gewählte Zeitpunkte der Bestimmung des CA 19-9-Ansprechens (Kleinster dokumentierter CA 19-9-Wert vs. nach 8 Wochen) in den unterschiedlichen Studien sein. Aufgrund der klinischen Ausrichtung der vorliegenden, retrospektiven Studie wurde der kleinste dokumentierte CA 19-9 Wert gewählt, da in Abhängigkeit der sequentiellen Tumormarkerbestimmung individuelle Entscheidungen (Therapiefortführung-, Beendigung oder Umstellung) abgeleitet wurden. In der ersten palliativen Therapielinie kam es in 55% zu einem objektivierbaren Tumormarkeransprechen, über alle palliativen Therapielinien zusammen in 25% der Fälle. Hierbei muss allerdings auch auf die in 18% der Fälle fehlende Dokumentation hingewiesen werden. In vergleichbaren Studienkollektiven lag das Tumormarkeransprechen in der ersten palliativen Therapielinie zwischen 77-82% (92,94). Ursachen des geringeren Ansprechens in der vorliegenden Studie sind vermutlich die hohe Anzahl von normalen (22%) und unbekanntem (17%) Ausgangswerten. Eine zusätzliche Beobachtung der vorliegenden Studie ist, dass eine Normalisierung des CA 19-9 unter Erstlinientherapie gegenüber den weiteren Subgruppen mit

einem deutlich verlängerten medianen Gesamtüberleben (55 vs. 45 Monate) assoziiert war. Ähnlich konnten Chiorean et al. (2016) in einer Subgruppenanalyse zeigen, dass ein Tumormarker-Abfall unter Chemotherapie zwischen 60-90% mit dem längsten Gesamtüberleben (14,3 bzw. 10,4 Monate) assoziiert war, gefolgt von der Gruppe mit einem Abfall >90% (13,4 bzw. 9,8 Monate) (92). Ein prozentual hoher Tumormarker-Abfall könnte also ein Hinweis auf besonders chemotherapiesensitive Tumore sein.

Trotz des positiven Tumormarker-Ansprechens zeigte sich nur in einem Fall eine partielle Remission und in 89% der Fälle eine stabile Erkrankung als bestes radiologisches Ansprechen während der ersten Therapielinie. Die Divergenz zwischen radiologischem Befund und Tumormarkeransprechen wurde bei vergleichbaren Studienpopulationen beschrieben (92,94). Ein Nachteil des radiologischen Stagings anhand von RECIST-Kriterien ist die schwierige Unterscheidung von gesunden und tumorösen Pankreasgewebe (95,96). Dies ist in der vorliegenden Studie von besonderer Relevanz, betrachtet man die hohe Anzahl von Patienten mit ausschließlich lokaler Tumorerkrankung (56%). In der Praxis haben sich daher serielle Messungen des Tumormarkers CA 19-9 als kostengünstigere und einfacher durchführbare Methode zur Quantifizierung des klinischen Ansprechens durchgesetzt (93,96).

Zusammengefasst lassen sich im vorliegenden Kollektiv eine Reihe von Faktoren ausfindig machen, die in der Literatur mit einer günstigen Prognose assoziiert wurden. Aufgrund der retrospektiven Analyse an einem sehr kleinen, vorselektierten Kollektiv ist die Reliabilität der hieraus gezogenen Schlüsse jedoch eingeschränkt. Hervorgehoben sollten dennoch Faktoren, die in vielen großen Studien an vergleichbaren Patienten reproduzierbaren Einfluss auf das Langzeitüberleben gezeigt haben. Hierzu gehören der gute ECOG-Performance-Status, das im Median niedrige Ausgangs-CA 19-9 und die hohe Anzahl an CA 19-9-Respondern.

5.3 Schlussfolgerung und Ausblick

In Zusammenschau mit der zitierten Literatur zeigt die vorliegende Untersuchung, dass Langzeitüberleben bei Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem Pankreaskarzinom ein prozentual seltenes Phänomen ist.

Die angewandten palliativen Therapieformen zeigten insgesamt ein gutes Ansprechverhalten und ein günstiges Toxizitätsprofil. Aufgrund des fortbestehend guten Allgemeinzustandes der

Patienten konnten multiple palliative Therapielinien zum Einsatz kommen, was entscheidend zum Erreichen von Langzeitüberleben beigetragen haben kann.

Dennoch bleibt festzuhalten, dass durch die Etablierung modernerer Kombinationschemotherapieverfahren die erarbeiteten Erkenntnisse nur noch eingeschränkt auf den gegenwärtigen klinischen Alltag übertragbar sind. Deshalb sind prospektive Studien nötig, um die hier präsentierten prognoserelevanten Faktoren auch im Kontext der neuen Therapieverfahren zu beurteilen. Ein weiterer notwendiger Schritt ist die Etablierung einfacher und zuverlässiger Prognosemodelle, wie von Sinn et al. (2016), für die therapeutische Entscheidungsfindung auf individueller Patientebasis (97).

Letztendlich muss die Entwicklung neuer therapeutischer Angriffspunkte im Fokus der Wissenschaft stehen, um auch beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom höhere Langzeitüberlebensraten zu erreichen.

6 Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2015.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians* 2011;61:69-90.
3. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of Pancreatic Cancer: An Update. *Digestive Diseases* 2010;28:645-56.
4. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. Geneva: World Health Organization; 2010.
5. Klein AP, Beaty TH, Bailey-Wilson JE, Brune KA, Hruban RH, Petersen GM. Evidence for a major gene influencing risk of pancreatic cancer. *Genetic epidemiology* 2002;23:133-49.
6. Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, Chanock SJ, Kraft P, Hunter DJ, Giovannucci EL, Fuchs CS. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2009;101:424-31.
7. Risch HA, Yu H, Lu L, Kidd MS. ABO blood group, Helicobacter pylori seropositivity, and risk of pancreatic cancer: a case-control study. *Journal of the National Cancer Institute* 2010;102:502-5.
8. Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, Bracci PM, Li D, Risch HA, Silverman DT, Ji BT, Gallinger S, Holly EA, Fontham EH, Maisonneuve P, Bueno-de-Mesquita HB, Ghadirian P, Kurtz RC, Ludwig E, Yu H, Lowenfels AB, Seminara D, Petersen GM, La Vecchia C, Boffetta P. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2012;23:2964-70.
9. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *Jama* 2000;283:2552-8.
10. Javeed N, Sagar G, Dutta SK, Smyrk TC, Lau JS, Bhattacharya S, Truty M, Petersen GM, Kaufman RJ, Chari ST, Mukhopadhyay D. Pancreatic Cancer-Derived Exosomes Cause

Paraneoplastic beta-cell Dysfunction. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2015;21:1722-33.

11. Machado NO, Al Qadhi H, Al Wahibi K. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of Pancreas. *North American journal of medical sciences* 2015;7:160-75.

12. Tanaka M. Controversies in the management of pancreatic IPMN. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2011;8:56-60.

13. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2006;20:197-209.

14. Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Hunter DJ, Rimm EB, Willett WC, Speizer FE. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. *Archives of internal medicine* 1996;156:2255-60.

15. Li D, Morris JS, Liu J, Hassan MM, Day RS, Bondy ML, Abbruzzese JL. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *Jama* 2009;301:2553-62.

16. Arem H, Reedy J, Sampson J, Jiao L, Hollenbeck AR, Risch H, Mayne ST, Stolzenberg-Solomon RZ. The Healthy Eating Index 2005 and risk for pancreatic cancer in the NIH-AARP study. *Journal of the National Cancer Institute* 2013;105:1298-305.

17. Turati F, Galeone C, Edefonti V, Ferraroni M, Lagiou P, La Vecchia C, Tavani A. A meta-analysis of coffee consumption and pancreatic cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2012;23:311-8.

18. Michaud DS, Vrieling A, Jiao L, Mendelsohn JB, Steplowski E, Lynch SM, Wactawski-Wende J, Arslan AA, Bas Bueno-de-Mesquita H, Fuchs CS, Gross M, Helzlsouer K, Jacobs EJ, Lacroix A, Petersen G, Zheng W, Allen N, Ammundadottir L, Bergmann MM, Boffetta P, Buring JE, Canzian F, Chanock SJ, Clavel-Chapelon F, Clipp S, Freiberg MS, Michael Gaziano J, Giovannucci EL, Hankinson S, Hartge P, Hoover RN, Allan Hubbell F, Hunter DJ, Hutchinson A, Jacobs K, Kooperberg C, Kraft P, Manjer J, Navarro C, Peeters PH, Shu XO, Stevens V, Thomas G, Tjonneland A, Tobias GS, Trichopoulos D, Tumino R, Vineis P, Virtamo J, Wallace R, Wolpin BM, Yu K, Zeleniuch-Jacquotte A, Stolzenberg-Solomon RZ. Alcohol

intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan). *Cancer causes & control : CCC* 2010;21:1213-25.

19. Trikudanathan G, Philip A, Dasanu CA, Baker WL. Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer. A cumulative meta-analysis. *JOP : Journal of the pancreas* 2011;12:26-31.

20. Hassan MM, Li D, El-Deeb AS, Wolff RA, Bondy ML, Davila M, Abbruzzese JL. Association between hepatitis B virus and pancreatic cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26:4557-62.

21. Klimstra DS. Nodular neoplasms of the pancreas. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2007;20 Suppl 1:S94-112.

22. Jones S, Zhang X, Parsons DW, Lin JC-H, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Kamiyama H, Jimeno A, Hong S-M, Fu B, Lin M-T, Calhoun ES, Kamiyama M, Walter K, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Hartigan J, Smith DR, Hidalgo M, Leach SD, Klein AP, Jaffee EM, Goggins M, Maitra A, Iacobuzio-Donahue C, Eshleman JR, Kern SE, Hruban RH, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu VE, Kinzler KW. Core Signaling Pathways in Human Pancreatic Cancers Revealed by Global Genomic Analyses. *Science* 2008;321:1801-6.

23. Collins MA, Bednar F, Zhang Y, Brisset JC, Galban S, Galban CJ, Rakshit S, Flannagan KS, Adsay NV, Pasca di Magliano M. Oncogenic *Kras* is required for both the initiation and maintenance of pancreatic cancer in mice. *The Journal of clinical investigation* 2012;122:639-53.

24. Rieder H, Ziegler A, Hahn SA, Rothmund M, Rehder H, Schäfer H, Schmiegel W, Bartsch DK. Das familiäre Pankreaskarzinom: Klinische Manifestation, genetische Grundlagen und Möglichkeiten der Früherkennung. *Dtsch Arztebl International* 2002;99:2489-.

25. Schutte M, Hruban RH, Geradts J, Maynard R, Hilgers W, Rabindran SK, Moskaluk CA, Hahn SA, Schwarte-Waldhoff I, Schmiegel W, Baylin SB, Kern SE, Herman JG. Abrogation of the Rb/p16 tumor-suppressive pathway in virtually all pancreatic carcinomas. *Cancer research* 1997;57:3126-30.

26. Wilentz RE, Goggins M, Redston M, Marcus VA, Adsay NV, Sohn TA, Kadkol SS, Yeo CJ, Choti M, Zahurak M, Johnson K, Tascilar M, Offerhaus GJA, Hruban RH, Kern SE.

Genetic, Immunohistochemical, and Clinical Features of Medullary Carcinoma of the Pancreas: A Newly Described and Characterized Entity. *The American Journal of Pathology* 2000;156:1641-51.

27. Nakata B, Wang YQ, Yashiro M, Nishioka N, Tanaka H, Ohira M, Ishikawa T, Nishino H, Hirakawa K. Prognostic value of microsatellite instability in resectable pancreatic cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2002;8:2536-40.

28. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *The New England journal of medicine* 2003;349:247-57.

29. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, Ruiz L, Jariod M, Costafreda S, Coll S, Alguacil J, Corominas JM, Sola R, Salas A, Real FX. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 2005;7:189-97.

30. Oettle H, Sinn M. 93 Pankreaskarzinom. In: Dietel M, Suttrop N, Zeitz M, eds. *Harrisons Innere Medizin*. 18. Auflage ed2012.

31. Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas* 2013;42:198-201.

32. Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *The Lancet Oncology* 2004;5:655-63.

33. Molina V, Visa L, Conill C, Navarro S, Escudero JM, Auge JM, Filella X, Lopez-Boado MA, Ferrer J, Fernandez-Cruz L, Molina R. CA 19-9 in pancreatic cancer: retrospective evaluation of patients with suspicion of pancreatic cancer. *Tumor Biology* 2012;33:799-807.

34. Lamerz R. Role of tumour markers, cytogenetics. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 1999;10 Suppl 4:145-9.

35. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC, Jr. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24:5313-27.
36. Voigtländer T, Lankisch T, Grenacher L, Mayerle J. Diagnostik bei Pankreas- und Cholangiokarzinomen. *Der Onkologe* 2015;21:1019-31.
37. Wong JC, Raman S. Surgical resectability of pancreatic adenocarcinoma: CTA. *Abdominal Imaging* 2010;35:471-80.
38. Varghese JC, Farrell MA, Courtney G, Osborne H, Murray FE, Lee MJ. Role of MR cholangiopancreatography in patients with failed or inadequate ERCP. *AJR American journal of roentgenology* 1999;173:1527-33.
39. Wang W, Shpaner A, Krishna SG, Ross WA, Bhutani MS, Tamm EP, Raju GS, Xiao L, Wolff RA, Fleming JB, Lee JH. Use of EUS-FNA in diagnosing pancreatic neoplasm without a definitive mass on CT. *Gastrointestinal endoscopy* 2013;78:73-80.
40. Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Cummings O, Kopecky K, Sherman S, Wiersema M, Lehman GA. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience. *Gastrointestinal endoscopy* 1999;50:786-91.
41. Motosugi U, Ichikawa T, Morisaka H, Sou H, Muhi A, Kimura K, Sano K, Araki T. Detection of pancreatic carcinoma and liver metastases with gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with contrast-enhanced multi-detector row CT. *Radiology* 2011;260:446-53.
42. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 2015;26:v56-v68.
43. Nordback I, Saaristo R, Piironen A, Sand J. Chest computed tomography in the staging of pancreatic and periampullary carcinoma. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2004;39:81-6.

44. Farma JM, Santillan AA, Melis M, Walters J, Belinc D, Chen DT, Eikman EA, Malafa M. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. *Annals of surgical oncology* 2008;15:2465-71.
45. Izuishi K, Yamamoto Y, Sano T, Takebayashi R, Masaki T, Suzuki Y. Impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the management of pancreatic cancer. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2010;14:1151-8.
46. Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Laparoscopy for staging in pancreatic carcinoma. *Surgical oncology* 1993;2 Suppl 1:25-9.
47. Karachristos A, Scarneas N, Hoffman JP. CA 19-9 levels predict results of staging laparoscopy in pancreatic cancer. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2005;9:1286-92.
48. Hartwig W, Schneider L, Diener MK, Bergmann F, Buchler MW, Werner J. Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas. *The British journal of surgery* 2009;96:5-20.
49. van Heerde MJ, Biermann K, Zondervan PE, Kazemier G, van Eijck CH, Pek C, Kuipers EJ, van Buuren HR. Prevalence of autoimmune pancreatitis and other benign disorders in pancreatoduodenectomy for presumed malignancy of the pancreatic head. *Digestive diseases and sciences* 2012;57:2458-65.
50. Sohal DP, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Philip PA, O'Reilly EM, Uronis HE, Ramanathan RK, Crane CH, Engebretson A, Ruggiero JT, Copur MS, Lau M, Urba S, Laheru D. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016;34:2784-96.
51. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, Mohile SG, Mumber M, Schulick R, Shapiro M, Urba S, Zeh HJ, Katz MH. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016;34:2541-56.
52. S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.; 2013.

53. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, Padbury R, Moore MJ, Gallinger S, Mariette C, Wente MN, Izbicki JR, Friess H, Lerch MM, Dervenis C, Olah A, Butturini G, Doi R, Lind PA, Smith D, Valle JW, Palmer DH, Buckels JA, Thompson J, McKay CJ, Rawcliffe CL, Buchler MW. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *Jama* 2010;304:1073-81.
54. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, Kaneoka Y, Shimizu Y, Nakamori S, Sakamoto H, Morinaga S, Kainuma O, Imai K, Sata N, Hishinuma S, Ojima H, Yamaguchi R, Hirano S, Sudo T, Ohashi Y. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet (London, England)* 2016;388:248-57.
55. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Faluyi O, O'Reilly DA, Cunningham D, Wadsley J, Darby S, Meyer T, Gillmore R, Anthony A, Lind P, Glimelius B, Falk S, Izbicki JR, Middleton GW, Cummins S, Ross PJ, Wasan H, McDonald A, Crosby T, Ma YT, Patel K, Sherriff D, Soomal R, Borg D, Sothi S, Hammel P, Hackert T, Jackson R, Buchler MW. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2017;389:1011-24.
56. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, Xiong HQ, Crane CH, Wang H, Lee JE, Pisters PW, Evans DB, Wolff RA. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Annals of surgical oncology* 2006;13:1035-46.
57. Chun YS, Milestone BN, Watson JC, Cohen SJ, Burtness B, Engstrom PF, Haluszka O, Tokar JL, Hall MJ, Denlinger CS, Astsaturov I, Hoffman JP. Defining venous involvement in borderline resectable pancreatic cancer. *Annals of surgical oncology* 2010;17:2832-8.
58. Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Mukherjee S, Crane CH, Javle MM, Eads JR, Allen P, Ko AH, Engebretson A, Herman JM, Strickler JH, Benson AB, 3rd, Urba S, Yee NS. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016;34:2654-68.

59. Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer CB, Goldstein D. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. The Cochrane database of systematic reviews 2006:Cd002093.
60. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1997;15:2403-13.
61. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardiere C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Pere-Verge D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *The New England journal of medicine* 2011;364:1817-25.
62. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *The New England journal of medicine* 2013;369:1691-703.
63. Rahma OE, Duffy A, Liewehr DJ, Steinberg SM, Greten TF. Second-line treatment in advanced pancreatic cancer: a comprehensive analysis of published clinical trials. *Annals of Oncology* 2013;24:1972-9.
64. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dorken B, Riess H, Oettle H. 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. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2011;47:1676-81.
65. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, Gorner M, Molle M, Greten TF, Lakner V, Bischoff S, Sinn M, Dorken B, Pelzer U. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014;32:2423-9.

66. Gill S, Ko Y-J, Cripps C, Beaudoin A, Dhesy-Thind S, Zulfiqar M, Zalewski P, Do T, Cano P, Lam WYH, Dowden S, Grassin H, Stewart J, Moore M. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34:3914-20.
67. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, Macarulla T, Lee KH, Cunningham D, Blanc JF, Hubner RA, Chiu CF, Schwartzmann G, Siveke JT, Braiteh F, Moyo V, Belanger B, Dhindsa N, Bayever E, Von Hoff DD, Chen LT. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2016;387:545-57.
68. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Ritchey J, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS. Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. *Cancer* 2007;110:738-44.
69. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Annals of surgery* 2006;244:10-5.
70. Kang MJ, Jang JY, Chang YR, Kwon W, Jung W, Kim SW. Revisiting the concept of lymph node metastases of pancreatic head cancer: number of metastatic lymph nodes and lymph node ratio according to N stage. *Annals of surgical oncology* 2014;21:1545-51.
71. Luttges J, Schemm S, Vogel I, Hedderich J, Kremer B, Kloppel G. The grade of pancreatic ductal carcinoma is an independent prognostic factor and is superior to the immunohistochemical assessment of proliferation. *The Journal of pathology* 2000;191:154-61.
72. Stocken DD, Hassan AB, Altman DG, Billingham LJ, Bramhall SR, Johnson PJ, Freemantle N. Modelling prognostic factors in advanced pancreatic cancer. *British Journal of Cancer* 2008;99:883-93.
73. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, Scheithauer W, Siena S, Tabernero J, Teixeira L, Tortora G, Van Laethem JL, Young R, Penenberg DN, Lu B, Romano A, Von Hoff DD. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2015;107.

74. Bauer TM, El-Rayes BF, Li X, Hammad N, Philip PA, Shields AF, Zalupski MM, Bekaii-Saab T. Carbohydrate antigen 19-9 is a prognostic and predictive biomarker in patients with advanced pancreatic cancer who receive gemcitabine-containing chemotherapy: a pooled analysis of 6 prospective trials. *Cancer* 2013;119:285-92.
75. Haas M, Heinemann V, Kullmann F, Laubender RP, Klose C, Bruns CJ, Holdenrieder S, Modest DP, Schulz C, Boeck S. 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. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2013;139:681-9.
76. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, Lim BC, Park ET, Yoo KS, Seo DW, Lee SK, Min YI. A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. *The American journal of gastroenterology* 1999;94:1941-6.
77. Maisey NR, Norman AR, Hill A, Massey A, Oates J, Cunningham D. CA19-9 as a prognostic factor in inoperable pancreatic cancer: the implication for clinical trials. *Br J Cancer* 2005;93:740-3.
78. Gerd Herold und Mitarbeiter. *Innere Medizin* 2009. Köln; 2009. p 885-889.
79. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2009;45:228-47.
80. Storniolo AM, Enas NH, Brown CA, Voi M, Rothenberg ML, Schilsky R. An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine. *Cancer* 1999;85:1261-8.
81. Bria E, Milella M, Gelibter A, Cuppone F, Pino MS, Ruggeri EM, Carlini P, Nistico C, Terzoli E, Cognetti F, Giannarelli D. Gemcitabine-based combinations for inoperable pancreatic cancer: have we made real progress? A meta-analysis of 20 phase 3 trials. *Cancer* 2007;110:525-33.

82. Ueno H, Okada S, Okusaka T, Ikeda M. Prognostic factors in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma receiving systemic chemotherapy. *Oncology* 2000;59:296-301.
83. Kim HW, Lee JC, Paik KH, Lee YS, Hwang JH, Kim J. Initial Metastatic Site as a Prognostic Factor in Patients With Stage IV Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Medicine* 2015;94:e1012.
84. Poultsides GA, Reddy S, Cameron JL, Hruban RH, Pawlik TM, Ahuja N, Jain A, Edil BH, Iacobuzio-Donahue CA, Schulick RD, Wolfgang CL. Histopathologic basis for the favorable survival after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm-associated invasive adenocarcinoma of the pancreas. *Annals of surgery* 2010;251:470-6.
85. Group NGTAT. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 1992;10:904-11.
86. Yachida S, Iacobuzio-Donahue CA. The pathology and genetics of metastatic pancreatic cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2009;133:413-22.
87. Shi Y-Q, Yang J, Du P, Xu T, Zhuang X-H, Shen J-Q, Xu C-F. Effect of Body Mass Index on Overall Survival of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *Medicine* 2016;95:e3305.
88. Choi Y, Kim TY, Lee KH, Han SW, Oh DY, Im SA, Kim TY, Bang YJ. The impact of body mass index dynamics on survival of patients with advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy. *Journal of pain and symptom management* 2014;48:13-25.
89. Marechal R, Demols A, Gay F, De Maertelaere V, Arvanitaki M, Hendlisz A, Van Laethem JL. Prognostic factors and prognostic index for chemo-naïve and gemcitabine-refractory patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology* 2007;73:41-51.
90. Goulart BH, Clark JW, Lauwers GY, Ryan DP, Grenon N, Muzikansky A, Zhu AX. Long term survivors with metastatic pancreatic adenocarcinoma treated with gemcitabine: a retrospective analysis. *Journal of hematology & oncology* 2009;2:13.
91. Reni M, Cereda S, Balzano G, Passoni P, Rognone A, Fugazza C, Mazza E, Zerbi A, Di Carlo V, Villa E. Carbohydrate antigen 19-9 change during chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2009;115:2630-9.

92. Chiorean EG, Von Hoff DD, Reni M, Arena FP, Infante JR, Bathini VG, Wood TE, Mainwaring PN, Muldoon RT, Clingan PR, Kunzmann V, Ramanathan RK, Taberero J, Goldstein D, McGovern D, Lu B, Ko A. CA19-9 decrease at 8 weeks as a predictor of overall survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2016;27:654-60.
93. Ko AH, Hwang J, Venook AP, Abbruzzese JL, Bergsland EK, Tempero MA. Serum CA19-9 response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving fixed-dose rate gemcitabine for advanced pancreatic cancer. *British Journal of Cancer* 2005;93:195-9.
94. Hess V, Glimelius B, Grawe P, Dietrich D, Bodoky G, Ruhstaller T, Bajetta E, Saletti P, Figer A, Scheithauer W, Herrmann R. CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2008;9:132-8.
95. Rothenberg ML, Abbruzzese JL, Moore M, Portenoy RK, Robertson JM, Wanebo HJ. A rationale for expanding the endpoints for clinical trials in advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996;78:627-32.
96. Balzano G, Di Carlo V. Is CA 19-9 useful in the management of pancreatic cancer? *The Lancet Oncology* 2008;9:89-91.
97. Sinn M, Dalken L, Striefler JK, Bischoff S, Schweitzer N, Pelzer U, Dorken B, Riess H, Stieler JM. Second-Line Treatment in Pancreatic Cancer Patients: Who Profits?--Results From the CONKO Study Group. *Pancreas* 2016;45:601-5.

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, *Jan Kübke*, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Langzeitüberleben bei fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinomen – prognoserelevante Faktoren* 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 -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit meinem Betreuer *Prof. Dr. med. H. Riess*, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgehen und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) 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

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Bisher wurden aus der vorliegenden Monographie keine Anteile publiziert.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

8 Lebenslauf

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

9 Publikationsliste

1. List J, Kubke JC, Lindenberg R, Kulzow N, Kerti L, Witte V, Floel A. Relationship between excitability, plasticity and thickness of the motor cortex in older adults. *Neuroimage* 2013;83:809-16.
2. List J, Hertel-Zens S, Kubke JC, Lesemann A, Schreiber SJ, Floel A. Cortical reorganization due to impaired cerebral autoregulation in individuals with occlusive processes of the internal carotid artery. *Brain stimulation* 2014;7:381-7.
3. List J, Lesemann A, Kubke JC, Kulzow N, Schreiber SJ, Floel A. Impact of tDCS on cerebral autoregulation in aging and in patients with cerebrovascular diseases. *Neurology* 2015;84:626-8.

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Riess für seine fürsorgliche und strukturierte Betreuung meiner Dissertation. Ich möchte mich vor allem für die stets rasche Unterstützung, die kritischen Anmerkungen und zahlreichen fachkundigen Ratschläge bedanken.

All meinen Arbeitskollegen möchte ich einen besonderen Dank für ihre hilfreichen Inspirationen, ihre ausgeprägten Motivationskünste und manchmal ausgiebige Nachsicht aussprechen.

Ein abschließender Dank gilt meinen Freunden und meiner Familie, die durch ihren Zuspruch und ihre alltägliche Unterstützung maßgeblich dafür verantwortlich sind, dass ich meine Dissertation fertigstellen konnte.