

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie  
und Tumorimmunologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

*Klinische Prognosefaktoren bei Patienten mit operiertem Pan-  
kreaskarzinom mit und ohne adjuvante Chemotherapie*

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Georges Zech

aus Quedlinburg

Gutachter/in:     1. Prof. Dr. med. H. Riess  
                          2. Prof. Dr. med. K. Gellert  
                          3. Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. H. Mönnikes

**Datum der Promotion: 07.09.2012**

1	Einleitung	5
1.1	Das Pankreaskarzinom	5
1.1.1	Definition und Epidemiologie	5
1.1.2	Ätiologie und Biologie	6
1.1.3	Klinik und Diagnostik	7
1.1.4	Klassifikation und Stadieneinteilung	9
1.1.5	Prognose	11
1.1.6	Therapie des kurativ intendiert resezierbaren Pankreaskarzinoms	12
1.1.6.1	Chirurgie	12
1.1.6.2	Perioperative Radiotherapie	13
1.1.6.3	Adjuvante Therapie	14
1.1.6.4	Neoadjuvante Therapie	16
1.2	Prognosefaktoren beim operierten Pankreaskarzinom	17
1.2.1	Stadien- und Lokalisationsabhängige Prognosefaktoren	17
1.2.2	Tumorbiologische Prognosefaktoren	18
1.2.3	Therapieassoziierte Prognosefaktoren	19
1.2.4	Weitere Prognosefaktoren	20
2	Fragestellung	21
3	Methode	22
3.1	Studienaufbau	22
3.2	Patientenauswahl	22
3.3	Statistik	23
4	Ergebnisse I: adjuvante Therapie vs. Beobachtung	24
4.1	Merkmale im Vergleich	24
4.1.1	Tumor	24
4.1.2	Nodulus	27
4.1.3	Grading	28
4.1.4	Residualstatus	29
4.1.5	Tumormarker	30
4.2	Laborwerte im Vergleich	33
4.3	Profitanalyse des rezidivfreien Überlebens	38
4.3.1	Das Gesamtkollektiv	39
4.3.2	Geschlecht	40

4.3.3	Alter	43
4.3.4	Tumor	49
4.3.5	Nodulus	52
4.3.6	Grading	55
4.3.7	Residualstatus	58
4.3.8	Tumormarker	61
4.3.9	Karnofsky-Index	65
4.3.10	Behandlungszentrum	69
5.	Ergebnisse II: Prognoseanalyse der Kollektive	71
5.1	Prognosevergleich der Gesamt,- Behandlungs,- und Kontrollgruppen	71
5.1.1	Geschlecht	72
5.1.2	Alter	73
5.1.3	Tumor	74
5.1.4	Nodulus	75
5.1.5	Grading	76
5.1.6	Residualstatus	77
5.1.7	Karnofsky-Index	78
5.1.8	Behandlungszentrum	79
6	Diskussion	80
6.1	Methodenkritik	81
6.2	Geschlecht und Alter	81
6.3	Tumor und Nodulus	82
6.4	Grading und Residualstatus	84
6.5	Karnofsky-Index und Behandlungszentrum	86
7	Zusammenfassung der Ergebnisse	88
8	Literaturverzeichnis	90
	Lebenslauf	98

# 1 Einleitung

Trotz modernster Behandlungsmethoden in der Medizin entspricht die Diagnose eines Pankreaskarzinoms noch immer einer meist infausten Prognose. Die Gründe hierfür sind mannigfach. Zum einen wäre hier das aggressive Wachstumsverhalten der meist dem dukталen Epithel entstammenden Tumorzellen anzuführen. Zum anderen kommt jedoch auch die verhältnismäßig lange Beschwerdefreiheit zum Tragen, welche für den Umstand verantwortlich zeichnet, dass zum Diagnosezeitpunkt bei nur weniger als einem Fünftel der Patienten ein kurativer Therapieansatz erwogen werden kann. Bei diesen Patienten handelt es sich meist um Patienten mit schmerzlosem Verschlussikterus oder sonographischen Zufallsbefunden, die also erhoben werden, bevor weitergehend richtungsweisende Erstsymptome auftreten. Dies ist ein wesentlicher Grund dafür, dass das Pankreaskarzinom die vierthäufigste Krebstodesursache ist, obgleich es nur einen Anteil von etwa drei Prozent an allen Krebsarten hat<sup>i</sup>.

Zudem war im Falle des Pankreaskarzinoms bis zum Jahr 2000 die Studienlage bezüglich diverser Therapieoptionen jenseits der Operation als eher dürftig einzustufen. Hier hat man sich aufgrund des Fehlens aussagekräftiger Studien erst spät auf mehr oder weniger gemeinsame Standards in der Behandlung metastasierter – und Jahre später auch in der adjuvanten Therapie komplett operierter – Patienten festgelegt, wobei hier jedoch noch ein Mangel an genereller Akzeptanz besteht. Auch bleibt die Rolle einer Vielzahl klinischer Faktoren für die Prognose des resezierten Pankreaskarzinoms weiterhin unklar. Diese stellen einen Gegenstand dieser Arbeit dar.

## 1.1 Das Pankreaskarzinom

### 1.1.1 Definition und Epidemiologie

Beim Adenokarzinom des Pankreas handelt es sich um eine hochmaligne Neoplasie der Bauchspeicheldrüse, welche bevorzugt im höheren Lebensalter auftritt, wobei das mittlere Erkrankungsalter für Männer bei etwa 69 Jahren, das für Frauen bei etwa 76 Jahren liegt.<sup>ii</sup> In über 75 Prozent der Fälle findet sich eine Lokalisation im Kopf sowie in

20 Prozent im Korpus und in 5 Prozent im Bereich der Kauda. Mit einer Inzidenz von 10 : 100 000 Einwohnern jährlich steht das Pankreaskarzinom bezüglich seiner Häufigkeit unter allen Krebsneuerkrankungen auf Platz 8 bei den Männern bzw. Platz 9 bei den Frauen.<sup>iii</sup> Im Jahr 2006 betrug die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland bei Männern etwa 6 380 sowie etwa 6 980 bei Frauen.<sup>iv</sup>

### **1.1.2 Ätiologie und Biologie**

Die genauen Ursachen für die Entstehung des Pankreaskarzinoms bleiben letztlich ungeklärt, obgleich diverse prädisponierende Faktoren belegt worden sind. So haben Raucher gegenüber Nichtrauchern ein 2.5 bis 3.6 fach erhöhtes Risiko, ein Pankreaskarzinom zu entwickeln, wobei sich das Risiko mit der Menge des verkonsumierten Tabaks sowie steigender Dauer der Exposition gegenüber Zigarettenrauch erhöht.<sup>v</sup> Auch haben an Diabetes mellitus Erkrankte ein 2,6 fach erhöhtes Risiko, am Pankreaskarzinom zu erkranken.<sup>vi</sup> Moderater Alkoholkonsum hingegen scheint das Erkrankungsrisiko nicht signifikant zu erhöhen. Erst ab einer Einnahme von mehr als 60ml Ethanol pro Tag konnte ein um 60 Prozent erhöhtes Risiko gegenüber relativen Nichttrinkern belegt werden.<sup>vii</sup> Zudem existieren Hinweise, dass eine fett- und cholesterinreiche Ernährung die Entstehung begünstigen können.<sup>viii</sup> Wie auch bei anderen Krebsarten scheint eine genetische Disposition wesentlich. Es wird davon ausgegangen, dass bei drei Prozent aller Pankreaskarzinomfälle ein relevanter erblicher Faktor zugrunde liegt.<sup>ix</sup> Hereditäre Syndrome, welche die Entstehung eines Pankreaskarzinoms begünstigen, sind das Peutz-Jeghers-Syndrom, die hereditäre Pankreatitis, das dysplastische Naevus Syndrom, das Pankreaskarzinom-Melanom-Syndrom sowie das familiäre Mamma- und Ovarialkarzinom.<sup>x</sup> Auch besteht bei Menschen mit bspw. Mamma- oder Kolonkarzinom in der Familienanamnese ein relativ erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms.<sup>xi</sup> Zudem haben Studien ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Patienten mit vorangegangener Cholezystektomie<sup>xii,xiii</sup> ergeben, was auf eine Assoziation mit Gallensteinen und chronischer Pankreatitis hindeutet, wobei letztere mittlerweile als gesicherter Risikofaktor gilt. In jüngerer Zeit ist auch ein erhöhtes Erkrankungsrisiko unter Patienten der Blutgruppen AB, sowie A und B gegenüber Patienten der Blutgruppe 0 berichtet worden.<sup>xiv</sup>

In den letzten Jahren sind einige Fortschritte bezüglich des Verstehens der molekularen Genese des Pankreaskarzinoms gemacht worden. Es wird davon ausgegangen, dass dieses aus einer kontinuierlichen Anhäufung genetischer Mutationen entsteht.<sup>xv</sup> Auf diesem Wege entsteht aus einer minimalen epithelialen Dysplasie, einer pankreatischen intraepithelialen Neoplasie Grad 1A und 1B, zunächst eine schwerere Dysplasie der Grade 2 und 3 und schließlich ein hochmalignes Karzinom. Diese Entwicklung wird jedoch erst durch bestimmte Mutationen ermöglicht. Hierzu gehört sowohl die Inaktivierung der Tumorsuppressorgene CDKN2A (in etwa 95 Prozent der Tumore), TP53 (50 bis 75 Prozent) und DPC4 (etwa 50 Prozent) als auch die Aktivierung des KRAS2 Onkogens (in etwa 90 Prozent der Pankreaskarzinome).<sup>xvi</sup>

Der Gesamtprozess jedoch bis hin zum Karzinom ist weit komplexer und heterogener, als es obige Ausführungen zunächst vermuten lassen. Komplexer, da eine Studie, in welcher 24 Pankreaskarzinome einer genetischen Analyse unterzogen wurden, zu dem Schluss kam, dass pro Tumor nicht weniger als durchschnittlich 63 genetische Veränderungen, zumeist Punktmutationen, als relevant einzustufen seien.<sup>xvii</sup> Heterogen, weil nicht alle Tumoren in einander entsprechenden Signalwegen Veränderungen aufwiesen, sondern, ganz im Gegenteil, die ausschlaggebenden Mutationen sich von Tumor zu Tumor zu unterscheiden schienen.

### **1.1.3 Klinik und Diagnostik**

Wie bereits erwähnt, ist das Hauptproblem bei der Diagnostik des Pankreaskarzinoms das Fehlen von Symptomen im Frühstadium. Im weiteren frühen Verlauf der Erkrankung dominieren zudem unspezifische Symptome, welche nicht selten fehlgedeutet werden.<sup>xviii</sup> Hierzu zählen unspezifische Oberbauschbeschwerden, Nausea, Inappetenz und Gewichtsverlust, sowie Asthenie und Stuhlveränderungen. Generell können die Beschwerden auch in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors variieren. So stellt bspw. ein schmerzloser Ikterus bei Befall des Pankreaskopfes in 25 Prozent der Fälle ein Frühsymptom dar. Seltener treten bei dieser Lokalisation duodenale Obstruktionen, sowie gastrointestinale Blutungen auf. Häufiger hingegen kommt es zu einer Obstruktion des Ductus pancreaticus mit nachfolgender akuter Pankreatitis. Auch werden nicht selten Dysglykämien beobachtet.

Bei neu aufgetretenem Diabetes mellitus oder akuter Pankreatitis ist differentialdiagnostisch entsprechend auch an ein Pankreaskarzinom zu denken. Weiter kann es zu Venenthrombosen und Thrombophlebitiden kommen. In letzterem Falle auch zu einer Thrombophlebitis migrans. Magenausgangsstenosen und Steatorrhoe werden ebenfalls beobachtet.

Bei der klinischen Untersuchung des Patienten können sowohl Aszites als auch eine Hepatomegalie und – selten – eine periphere Lymphadenopathie auffallen. Das Courvoisier-Zeichen beschreibt einen tastbaren Gallenblasenhydrops bei schmerzlosem Ikterus und kann auf ein Pankreaskarzinom, alternativ jedoch auch auf ein Karzinom der Papillenregion, hindeuten.

Bezüglich der Laborparameter finden sich beim Pankreaskarzinom eher unspezifische Veränderungen, wie etwa abnorme Leberparameter, Hyperglykämien, Anämie<sup>xix</sup> sowie in einem Großteil der Fälle auch erhöhte CA 19-9-Werte.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass für das Pankreaskarzinom keine pathognomonische Symptomatologie existiert und dass eventuell auftretende Symptome einerseits von der Lokalisation des Tumors, andererseits von dessen Stadium abhängig sind.

Die klinische Erstuntersuchung bei Verdacht auf ein Pankreaskarzinom stellt in der Regel die abdominelle Sonographie dar. Auf diese Weise kann bereits ein Großteil der Tumore erfasst, differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehende Erkrankungen abgeklärt und gegebenenfalls eine erste Aussage über eine Fernmetastasierung gemacht werden. Da die Genauigkeit bei der Diagnose eines Pankreastumors in der Sonographie, abhängig von Stadium und Untersucher, insgesamt jedoch nur bei 50-70 Prozent<sup>xx</sup> liegt, sollte diese Untersuchung durch weitere Diagnostik ergänzt werden. So ist die häufigste zur Diagnose führende sowie zum Staging genutzte Untersuchung beim Pankreaskarzinom die Computertomographie (CT). Mit einer Sensitivität von 85-97 Prozent<sup>xxi</sup> ist sie der Sonographie zwar deutlich überlegen, jedoch muss beachtet werden, dass die Abgrenzung gegenüber einer Pankreatitis oft nicht eindeutig, ein genaues Staging aufgrund der schwierigen Abgrenzung des Karzinoms von der begleitenden Pankreasparenchymreaktion unzuverlässig und damit eine zu hohe Stadienzuordnung möglich ist.<sup>xxii</sup> Bei der Diagnose vor allem kleinerer Läsionen scheint die Magnetresonanztomographie (MRT) der CT überlegen zu sein. Sowohl der MRT als auch der CT überlegen scheint speziell bei kleineren Läsionen zudem die Endosonographie durch

einen erfahrenen Untersucher zu sein, wobei sich selbst Lymphknotenmetastasen und vaskuläre Tumorinfiltration mit hoher Sensitivität aufdecken lassen.<sup>xxiii</sup> Zur Unterscheidung maligner von nichtmalignen Läsionen stellt die F-fluorodeoxyglukose (FDG) Positronenemissionstomographie (PET), kurz als FDG-PET bezeichnet, in Kombination mit CT, bei hoher Sensitivität und Spezifität eine weitere, noch nicht definitiv einzuordnende, Methode dar. Die histo- bzw. cytologische Sicherung kann durch endosonographisch geführte Feinnadelbiopsie erfolgen.<sup>xxiv</sup> Bei Letzterer ist schließlich zu beachten, dass sie eine (Stichkanal-) Metastasierung zur Folge haben kann, weshalb darauf in lokalisierten Tumorstadien zugunsten einer klärenden Laparotomie verzichtet werden sollte. Praktisch bedeutet dies: Ist aufgrund der nichtinvasiven Diagnostik davon auszugehen, dass ein Tumor möglicherweise operabel ist, sollte operiert und die endgültige Diagnose ggf. intraoperativ bzw. postoperativ vom Pathologen gestellt werden.

#### **1.1.4 Klassifikation und Stadieneinteilung**

Die Klassifikation des Pankreaskarzinoms fußt im Wesentlichen auf drei Säulen. Diese sind:

1. Dignitätsdiagnose
2. Histopathologie und Grading
3. Tumorstaging nach UICC

xxv

Mit etwa 95 Prozent stellen die Pankreaskarzinome exokriner Genese den bei weitem größten Anteil unter den Pankreastumoren dar. Innerhalb dieser Gruppe wiederum dominiert mit etwa 90 Prozent deutlich das duktales Adenokarzinom. Andere, weitaus seltenere exokrine Pankreaskarzinome sind das Zystadenokarzinom, das intraduktales papillär-muzinöses Karzinom und das Azinuszellkarzinom. Endokrine Karzinome des Pankreas stellen das hoch differenzierte sowie das wenig differenzierte neuroendokrine Karzinom dar. Bei den anderen endokrinen Tumoren, den sogenannten »Inselzelltumoren«, handelt es sich nicht um Karzinome, weswegen sie hier keine weitere Erwähnung finden sollen. Innerhalb dieser Arbeit beziehen sich alle Angaben – soweit nicht ausdrücklich anders beschrieben – aufgrund seiner übergeordneten Relevanz auf das

Adenokarzinom. Beim histopathologischen Grading wird entsprechend der Anzahl der Mitosen pro 10 HPF («high power fields») wie folgt unterschieden:

- GX keine Beurteilung
- G1 gut differenziert (<5 Mitosen)
- G2 mäßig differenziert (6-10 Mitosen)
- G3 wenig differenziert (>10 Mitosen)

Wie im vorigen Abschnitt bereits erläutert, erfolgt das klinische Staging durch entsprechende Bildgebung – vor allem CT und MRT. Die zu diesem Zeitpunkt gültige Einteilung ist die UICC-Klassifikation von 2002, welche auf der vorläufigen Klassifikation Hemricks von 1974 beruht. Im Unterschied zu der Klassifikation von 1997 existiert nur noch ein Stadium IV – bei Vorhandensein von Fernmetastasen. In der aktuellen UICC-Klassifikation werden sieben Stadien mit entsprechender TNM-Einteilung unterschieden<sup>xxvi</sup>:

**Tabelle 1: UICC-Stadieneinteilung von 2002**

<b>Stadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1,T2,T3	<b>N1</b>	M0
III	T4	Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	<b>M1</b>

T = Primärtumor

Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0 Kein Anhalt für Primärtumor

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumor auf Pankreas begrenzt,  
größte Ausdehnung 2cm oder weniger

T2 Tumor Pankreas beschränkt,  
größte Ausdehnung 2cm oder mehr

T3 Tumor breitet sich außerhalb des Pankreas aus, aber ohne  
Infiltration von Truncus coeliacus oder der A. mesenterica sup.

T4 Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior

N = Regionäre Lymphknoten

Nx Beurteilung nicht möglich

N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1 Regionäre Lymphknotenmetastasen

M = Fernmetastasen

Mx Beurteilung nicht möglich

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasierung nachgewiesen

### **1.1.5 Prognose**

Die Prognose des Pankreaskarzinoms ist nach wie vor schlecht und hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab, auf welche im Abschnitt 1.2 genauer eingegangen wird. Den wichtigsten prognostischen Faktor stellt jedoch zweifelsfrei der Zeitpunkt der Diagnose dar. Die Gesamt-5-Jahresüberlebensrate liegt noch immer bei unter 5 Prozent<sup>xxvii</sup> und die meisten neu diagnostizierten Patienten sterben innerhalb eines Jahres.<sup>xxviii</sup> Selbst

bei den 15 bis 20 Prozent der Patienten, bei denen eine Duodenopankreatektomie in kurativer Absicht durchgeführt wird, beträgt die 5-Jahresüberlebensrate lediglich etwa 10 bis 15 Prozent.<sup>xxix</sup> Jenseits dieser ersten fünf Jahre sind Tumorrezidive hingegen sehr selten.<sup>xxx</sup> Die mediane Gesamtüberlebenszeit bei operiertem Pankreaskarzinom liegt bei unter zwei Jahren.<sup>xxxi</sup>

Ausgehend von der Forschung bezüglich der Biologie des Pankreaskarzinoms im Allgemeinen sowie hinsichtlich zusätzlicher Therapieoptionen für operable und nichtoperable Patienten sind weitere Therapiefortschritte für die Zukunft zu erhoffen.

### **1.1.6 Therapie des kurativ intendiert resezierbaren Pankreaskarzinoms**

Beim Pankreaskarzinom ist ein kurativer Therapieansatz auf konservative Weise nicht möglich. Da eine Früherkennung nur selten gelingt, sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nur noch etwa 15 Prozent der Fälle operabel. Voraussetzung für eine Therapie mit kurativer Intention ist, dass keine Fernmetastasen nachgewiesen werden können (siehe *Tabelle 1*). Nichtsdestotrotz legen die postoperativen Krankheitsverläufe nahe, dass zu dieser Zeit in vielen Fällen bereits eine Metastasierung stattgefunden hat, welche sich der konventionellen Bildgebung entzieht. Dies ist sicher einer der Gründe dafür, dass die 5-Jahresüberlebensrate auch nach kompletter Operation nur etwa 15 Prozent beträgt.<sup>xxxii</sup>

#### **1.1.6.1 Chirurgie**

Klassischerweise erfolgt eine kurativ intendierte Operation beim meist im Pankreaskopf lokalisierten Karzinom nach dem von Walther Kausch erstmals 1909 durchgeführten und später vor allem durch den US-amerikanischen Chirurgen Allen Godfather Whipple bekanntgewordenen Verfahren der partiellen Duodenopankreatektomie. Hierbei werden Pankreaskopf, Duodenum, Gallenblase mit Ductus Choledochus, Teilmagen und regionale Lymphknoten reseziert. Die Rekonstruktion erfolgt durch die Anbindung des restlichen Pankreas und Ductus Choledochus an das Jejunum durch eine Pankreato- bzw.

Hepaticojejunostomie, sowie durch eine Wiederherstellung des Digestionsweges durch eine Gastrojejunostomie nach Billroth II bzw. Y-Roux. Die Magenteilresektion ist Bestandteil der Methode, da man ursprünglich davon ausging, dass sich hierdurch das Risiko der Entstehung eines Ulcus pepticum jejunum minimieren ließe. Da sich diese Annahme empirisch nicht bestätigte, ist man zunehmend dazu übergegangen, pyloruserhaltend nach Traverso-Longmire zu operieren. Bei einem Pankreaskorpus- bzw. schwanzkarzinom erfolgt eine Pankreaslinksresektion mit Splenektomie.

### 1.1.6.2 Perioperative Radiotherapie

Ziel perioperativer Bestrahlungstherapie ist es, die Häufigkeit von Lokalrezidiven nach potentiell kurativ operativen Eingriffen beim Pankreaskarzinom zu senken. Hierzu stehen zwei grundlegende Methoden zur Auswahl, die einzeln oder in Kombination zum Einsatz kommen. Dabei handelt es sich zum einen um die Teletherapie bzw. externe Strahlentherapie sowie um die intraoperative Radiotherapie (IORT). Allerdings ist zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund des Mangels an prospektiv randomisierten Daten bezüglich einer generellen Empfehlung für eine intraoperative Radiotherapie eher Zurückhaltung angebracht,<sup>xxxiii</sup> sodass deren Einsatz individuellen Therapiescheidungen und Studienzwecken vorbehalten sein sollte.<sup>xxxiv</sup>

Die Teletherapie kann präoperativ, postoperativ oder primär erfolgen. Dabei wird nach individuell erfolgter 3D-Bestrahlungsplanung eine kleinvolumige Hochdosisbestrahlung über mehrere Bestrahlungsfelder verabreicht. In bis zu 33 Bestrahlungsfractionen, mit täglichen Einzelfraktionsdosen zwischen 1.7 und 2 Gy, wird eine Gesamtstrahlungsdosis von 50 bis 60 Gy appliziert. Ziel einer präoperativen Anwendung ist eine Verkleinerung des Tumors mit folglich besserer Operabilität (*siehe Abschnitt 1.1.6.4 neoadjuvante Therapie*). Bei der postoperativen Anwendung soll eine Devitalisierung verbliebener Tumorzellen im Operationsgebiet erreicht werden. Nachteilig wirkt sich hier allerdings die eventuelle narbige Fixierung von Dünndarmschlingen im Tumorbett aus, da sie das Risiko von strahlenbedingten Dünndarmveränderungen erhöhen kann. Zudem reduzieren Vernarbungen im Operationsgebiet die strahlensensibilisierende Sauerstoffversorgung für verbliebene Tumorzellen,<sup>xxxv</sup> bzw. die Medikamentenanflutung im Rahmen der

Radio-Chemotherapie. Daher ist die primäre Teletherapie am ehesten der Therapie von isolierten Lokalrezidiven vorbehalten.<sup>xxxvi</sup>

Die intraoperative Bestrahlung wird vor bzw. unmittelbar nach erfolgter Resektion des Tumors durchgeführt. Ziel ist ebenfalls eine möglichst hohe Eliminierung von Tumorzellen im Operationsgebiet mit dem Vorteil des direkten Einsatzes in der Tumorregion. Des Weiteren wird durch den Bestrahlungstubus eine Strahlungsabschirmung erreicht, die eine deutliche Schonung der an den Tumor angrenzender Strukturen zur Folge hat. Das Einbringen des Tubus erfolgt nach Resektion bzw. Freilegung des Tumors. Mittels Linearbeschleuniger wird dann eine Einzeitapplikation von 13 bis 25 Gy durchgeführt. Nach etwa fünf Minuten kann der Bestrahlungstubus entfernt und die Operation fortgeführt werden.<sup>xxxvii</sup>

Die Kombination von Teletherapie und IORT ermöglicht durch die Schonung der Nachbarorgane eine höhere Strahlendosis – auch im Rahmen einer simultanen Radio-Chemotherapie, womit insgesamt ein multimodales Vorgehen ermöglicht und eine effizientere Therapie erhofft werden kann. Bei Patienten mit operiertem Pankreaskarzinom, v.a. in Stadium II und III,<sup>xxxviii</sup> werden durch Kombination von Teletherapie und IORT sowohl eine Verbesserung des Gesamtüberlebens als auch eine längere Lokalrezidivfreiheit diskutiert.<sup>xxxix</sup>

### **1.1.6.3 Adjuvante Therapie**

Bei Patienten mit erfolgreich reseziertem Pankreaskarzinom herrschte lange Zeit keine Einigkeit bezüglich der Frage nach Nutzen und Art einer adjuvanten Therapie, was nicht zuletzt auch auf eine widersprüchliche und unzureichende Studienlage zurückzuführen war. So zeigte die bereits 1985 vorgestellte GITSG-Studie mit insgesamt 43 Patienten von Kalser et al. einen medianen Überlebensvorteil von 9 Monaten (20 zu 11 Monaten) bei Patienten, die eine postoperative Radiochemotherapie mit 40 Gy und 5-Fluorouracil erhalten hatten.<sup>xi</sup> Allerdings wurde die Studie aufgrund kleiner Fallzahl, prothraierter Rekrutierung, vorzeitiger Beendigung und suboptimaler Strahlendosis kritisiert.<sup>xii</sup>

Zwischen 1987 und 1995 untersuchte die »European Organization of Research and Treatment of Cancer« (EORTC) in einer Studie mit 218 Patienten ebenfalls den Nutzen einer postoperativen, 5-FU basierten, Radiochemotherapie gegenüber einer operierten

Beobachtungsgruppe und kam zu dem Schluss, dass der Effekt als eher gering zu bewerten sei.<sup>xlii</sup> Auch diese Studie wurde wegen suboptimaler Strahlendosis kritisiert. 2001 wurde von Neoptolemos et al. in einer 2x2 faktoriell konzipierten und ebenfalls vielfältig kritisierten Studie ein medianer Überlebensvorteil der Studienarme mit Chemotherapie (hier 5-FU/Folinsäure) gegenüber denen ohne sowie ein vermindertes Überleben der Radiochemotherapiegruppe gegenüber den Patienten, die keine Radiochemotherapie erhalten hatten, aufgezeigt.<sup>xliii xliv</sup> Die Ergebnisse der CONKO-001-Studie – Grundlage dieser Arbeit und später genauer erörtert – zeigten einen Überlebensvorteil der Chemotherapiegruppe (hier Gemcitabin) gegenüber der Beobachtungsgruppe und bestätigten hierin die Wirksamkeit einer postoperativen, adjuvanten Chemotherapie. Aufgrund der Ergebnisse der ESPAC-3-Studie, die von Neoptolemos et al. beim jährlichen Treffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Juni 2009 erstmals präsentiert wurden (Vollveröffentlichung JAMA 2010), sind Gemcitabin und 5-FU/FS als ähnlich wirksame adjuvante Therapeutika zu betrachten (medianes Gesamtüberleben 23.0 Monate bei 5-FU/LV zu 23.6 Monaten bei Gemcitabin).<sup>xlv</sup> Allerdings fallen die Studienergebnisse bezüglich Verträglichkeit und Compliance bei Gemcitabin günstiger aus.<sup>xlvi</sup>

Somit kann die Monotherapie mit Gemcitabin als gegenwärtiger Standard in der adjuvanten Therapie des operierten Pankreaskarzinoms gelten. Der Haupteffekt ist hierbei nicht nur bei einem längeren medianen rezidivfreien Überleben (11 Monate zu 6 Monaten) und medianen Gesamtüberleben (22.1 Monate zu 20.2 Monaten)<sup>xlvii</sup> zu sehen. Vielmehr zeigten Oettle et al. in der CONKO-001-Studie, deren Daten zwischen 1998 und 2004 bei Pankreaskarzinompatienten erhoben wurden, dass innerhalb von 53 Monaten nach Operation – mit über 80 Prozent R0 Resektionen – 92 Prozent der Patienten in der Kontrollgruppe ein Rezidiv entwickelten, jedoch nur 74 Prozent in der Gemcitabingruppe. Somit kann von einer Zunahme der Kurationswahrscheinlichkeit nach kompletter Resektion eines Pankreaskarzinoms durch die adjuvante Chemotherapie um absolut etwa 10 Prozent ausgegangen werden. Diese Ergebnisse sind bezüglich der postoperativ sehr geringen Kurationschance für operable Patienten zwar weiterhin insgesamt unbefriedigend, allerdings liegt der erreichte Zugewinn durch die adjuvante Chemotherapie in der Größenordnung, die auch für andere, durch adjuvante Chemotherapie behandelte, Tumorentitäten berichtet wird.

#### 1.1.6.4 Neoadjuvante Therapie

Die bisherigen Erkenntnisse zu neoadjuvanten Therapien beschränken sich derzeit noch hauptsächlich auf kleinere Phase-II-Studien, sodass noch kein allgemeiner Konsens bezüglich präoperativer Therapieoptionen beim potentiell kurativ operablen Pankreaskarzinom besteht.<sup>xlviii</sup>

Bislang ist man davon ausgegangen, dass primär resezierbare Pankreaskarzinompatienten nicht von einer präoperativen neoadjuvanten Therapie profitieren, da hier in Studien bezüglich des medianen Gesamtüberlebens ähnliche Resultate beobachtet wurden wie für nur operierte Patienten.<sup>xlix</sup>

Bei nicht metastasierten, lokal begrenzten, jedoch primär nicht resezierbaren Pankreaskarzinomen hingegen kann gemäß den Leitlinien individuell eine neoadjuvante Therapie mit dem Ziel eines »Down-Stagings« erwogen werden – z.B. mit Radiochemotherapie oder Kombinationschemotherapie. Hierunter kommt es bei einem Teil der Patienten zu einem Tumorregress, welcher die Option für eine kurativ intendierte Operation eröffnet.<sup>i</sup> Gerade bei grenzwertig operablen Tumoren scheinen die Patienten durch eine Erhöhung der R0-Resektionswahrscheinlichkeit von einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit dann ähnlichen medianen Überlebenszeiten wie primär resezierbare Patienten zu profitieren.<sup>ii</sup> Hieraus lässt sich zunächst der Schluss ziehen, dass Patienten, die primär aufgrund lokal fortgeschrittenen Tumorwachstums keiner Operation zugeführt werden können, nach Möglichkeit einer neoadjuvanten (Radio-) Chemotherapie unterzogen werden sollten.

Allerdings legt eine neue Publikation, die im November 2010 von Artinyan et al. veröffentlicht wurde, nahe, dass auch Patienten mit primär operablem Pankreaskarzinom von einer neoadjuvanten Therapie profitieren könnten. Die retrospektive Auswertung erfolgte an 458 operierten, nicht metastasierten Patienten, von denen zwischen 1987 und 2006 8.5 Prozent eine neoadjuvante und 91.5 Patienten eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Das neoadjuvant behandelte Kollektiv zeigte dabei verglichen mit der adjuvant behandelten Gruppe ein signifikant besseres medianes Gesamtüberleben (34 zu 19 Monaten,  $p = 0.003$ ). Zudem war der prozentuale Anteil positiver Lymphknoten beim neoadjuvanten Kollektiv signifikant niedriger (45 zu 65 Prozent,  $p = 0.011$ ).<sup>iii</sup> Diese nicht randomisierten Auswertungen legen nahe, dass zukünftig auch bei primär opera-

blem Pankreaskarzinom eine neoadjuvante Therapie gegenüber der sofortigen Operation in prospektiven Studien geprüft werden sollte.

## **1.2 Prognosefaktoren bei operiertem Pankreaskarzinom**

In den letzten Jahren haben verschiedene Studien eine Vielzahl von Faktoren belegt, die Einfluss auf die Prognose des komplett operierten Pankreaskarzinoms zu haben scheinen. Hier spielt zum einen die individuelle Biologie des Tumors eine Rolle, zum anderen aber auch therapeutische Faktoren sowie das Krankheitsstadium. Im Folgenden soll näher auf diese Gruppen eingegangen werden.

### **1.2.1 Stadien- und Lokalisationsabhängige Prognosefaktoren**

Wie bei anderen Krebsarten ist auch beim Pankreaskarzinom das Stadium ein entscheidender, wenn nicht der alles entscheidende, prognostische Faktor. Grundlegend hierfür sind Tumordgröße, Lymphknotenstatus und das Vorhandensein von Fernmetastasen. Ein Tumordurchmesser von unter 3 cm geht mit einer günstigeren Prognose einher<sup>liii</sup> – diesbezüglich stimmt die Studienlage weitestgehend überein. Anders verhält es sich bezüglich des Lymphknotenstatus. Mehrere Studien beschrieben die sogenannte »lymph node ratio« (LNR), also das Verhältnis zwischen befallenen Lymphknoten zur Anzahl der untersuchten Lymphknoten, als einen der – im Gegensatz zur Lymphknotenbeteiligung per se – relevantesten prognostischen Faktoren überhaupt.<sup>liv</sup> Eine LNR über 0.15 korrelierte demnach mit einer signifikant verschlechterten Prognose. Im Gegensatz dazu kamen Murakami et al. zu einem umgekehrten Ergebnis und befanden, dass die Anzahl metastatischer Lymphknoten einen weitaus höheren prognostischen Wert als die LNR habe. Sie begründeten die Überschätzung des prognostischen Wertes der LNR in vorangegangenen Studien mit einer zu geringen Anzahl untersuchter Lymphknoten. Diese lag bei zwischen 7 und 17 Lymphknoten, wohingegen der Median in ihrer eigenen Studie bei 29 untersuchten Lymphknoten lag,<sup>lvi</sup> was laut den Autoren die Mindestanzahl für ein aussagekräftiges Ergebnis darstelle. Des Weiteren kamen sie zu dem Ergebnis, dass sich bei Patienten mit einem singular befallenen Lymphknoten

die Prognose nicht signifikant von der bei einem gänzlich negativen Lymphknotenstatus unterschied (0 oder 1 metastatischer Lymphknoten,  $n = 56$ , 5-JÜR = 41 Prozent,  $p < 0.001$ ). Zwei befallene Lymphknoten hingegen verringerten das Überleben drastisch (2 oder mehr metastatische Lymphknoten,  $n = 63$ , 5-JÜR = 0 Prozent,  $p < 0.001$ ). Kein Patient mit zwei oder mehr metastatischen Lymphknoten überlebte bei dieser Auswertung länger als vier Jahre.

Univariate Analysen ergaben, dass Tumordinfiltration in umliegendes Gewebe ebenfalls signifikanten Einfluss auf die Prognose hat, so bspw. eine Infiltration der Vena portae, Vena splenica, des Ductus choledochus, sowie eine Infiltration des extrapankreatischen Nervenplexus.<sup>lvii</sup> Auch eine intrapankreatische neuronale Infiltration und der Metastasenstatus stellten in Studien unabhängige prognostische Faktoren bezüglich des krankheitsfreien- und krankheitsspezifischen Überlebens dar.<sup>lviii</sup> Eine Lokalisation im Pankreaskopf ( $p = 0.006$ ) ging bei Murakami et al. aufgrund der – für eine Infiltration benachbarten Gewebes – prädisponierten Lage mit einer schlechteren 5-Jahresüberlebensrate einher als Lokalisationen in Corpus und Cauda.<sup>lix</sup>

## 1.2.2 Tumorbiologische Prognosefaktoren

Histologisch lässt sich anhand der Mitoserate das Grading eines Adenokarzinoms bestimmen. Dabei ist ein niedriges Grading mit guter bzw. mäßiger Differenzierung (G1 oder G2) als prognostisch begünstigender Faktor zu bewerten.<sup>lx</sup>

Im Juli 2010 kamen Liu J et al. zu dem Ergebnis, dass eine hohe Expression der Proteinkinase Phospho-Akt1 im Tumorgewebe, welcher man früher eine mögliche Assoziation mit der Chemo- und Radioresistenz von Krebszellen zugeschrieben hatte, ein begünstigender prognostischer Faktor sein könnte (medianes Überleben 23.0 zu 11.1 Monaten).<sup>lxi</sup>

Im selben Monat berichteten Peng et al., dass eine hohe Expression des Proteins Nucleolin im Kern neoplastischer Pankreaszellen von operierten Pankreaskarzinompatienten im Stadium II signifikant mit einem verlängerten Überleben korrelierte – unabhängig von anderen klinischen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Differenzierung etc.<sup>lxii</sup>

Faktor für eine schlechtere Prognose hingegen scheint laut einer Studie von Yu J et al. vom Oktober 2010 eine übermäßige Expression von MikroRNA-17-5p in Pankreaskar-

zinomzellen zu sein. Eine solche korrelierte signifikant mit einem erhöhten Zellwachstum gegenüber den Kontrollzellen sowie einer größeren Anzahl infiltrierender Zellen.<sup>lxiii</sup> Ein ebenfalls negatives Prognosekriterium scheint eine histologisch nachweisbare verstärkte Tumornekrotisierung beim nicht vorbehandelten Pankreaskarzinom zu sein. Diese war in einer Studie von Hiraoka et al. ein unabhängiger Prädiktor für sowohl ein vermindertes krankheitsfreies- als auch krankheitsspezifisches Überleben.<sup>lxiv</sup>

### 1.2.3 Therapieassoziierte Prognosefaktoren

Anders als tumorbiologische Prognosefaktoren sind therapieassoziierte Faktoren äußerem Einfluss zugänglich. Dies sind im Wesentlichen die Operation sowie die (Radio-) Chemotherapie.

Bereits mehrere Studien konnten den prognostischen Vorteil eines mikroskopisch tumorfreien Resektionsrandes, also einer R0-Resektion, belegen.<sup>lxv lxvi lxvii</sup> Während die Autoren der ESPAC-1 Studie davon ausgingen, dass ein positiver Resektionsrand einzig Folge eines »biologisch aggressiveren Krebses«<sup>lxviii</sup> sei, meldeten Douglas B. Evans et al. Zweifel hieran an und zeigten sich überzeugt, dass auch eine fehlerhafte operative Indikationsstellung, z.B. durch suboptimale präoperative Bildgebung sowie der operierende Chirurg und die Operationstechnik mitverantwortlich seien.<sup>lxix</sup> Will man dieser vermutlich berechtigten Annahme folgen, so wären, vielleicht noch vor der Chemotherapie, als nicht unerhebliche therapeutisch bedingte Prognosefaktoren auch Erfahrung des Chirurgen sowie Operationstechnik zu nennen. So zeigte sich in einer amerikanischen Studie von Birkmeyer et al. aus dem Jahr 2002, dass mit steigender Anzahl durchgeführter Eingriffe in einem Zentrum – untersucht bei acht verschiedenen Arten von Krebsresektionen sowie sechs unterschiedlichen Eingriffen am kardiovaskulären System – die Mortalität der operierten Patienten signifikant sank. So lag z.B. die Sterblichkeit nach Pankreasresektion in kleineren Krankenhäuser 12.5 Prozent höher gegenüber großen Zentren (16.3 Prozent vs. 3.8 Prozent).<sup>lxx</sup>

Eine kurze Dauer der Duodenopankreatektomie mit geringem Blutverlust und – damit zusammenhängend – eine perioperative Transfusionsmenge von unter 1000 ml scheinen sich ebenfalls positiv auf die Prognose operierter Patienten auszuwirken,<sup>lxxi</sup> wobei entsprechende Studien keine Aussage bezüglich der Unabhängigkeit solcher Faktoren

treffen, sodass nicht geklärt ist, ob ein geringerer Blutverlust nicht etwa nur Ausdruck kleinerer Tumoren mit folglich besserer Operabilität ist.

Innerhalb der – die Operation ergänzenden – konservativen Therapieoptionen weist die adjuvante Chemotherapie die größte Signifikanz auf (*siehe Abschnitt 1.1.6.3*). Ähnlich verhält es sich bei primär nicht operablen Tumoren, die nach neoadjuvanter Therapie reseziert werden können (s.o.).<sup>lxxii</sup>

#### **1.2.4 Weitere Prognosefaktoren**

Es gibt eine Reihe von Laborparametern, die sich in Studien als prognostisch relevant darstellten. Hier scheint der CA19-9 Spiegel eine besondere Rolle zu spielen. 2010 kamen Rudnicki et al. zu dem Ergebnis, dass ein präoperativer CA19-9 Spiegel von mehr als 106 U/ml einen unabhängigen prädiktiven Faktor für das 2- und 5-Jahresüberleben darstellt. Hingegen ließ sich keine Korrelation zwischen CA19-9 Spiegel und dem 1-Jahresüberleben feststellen, was die Vermutung nahe legt, dass hohe CA19-9 Spiegel ein Indiz für Mikrometastasen sind, welche zwar zu langsam wachsen, um das Überleben innerhalb der ersten 12 postoperativen Monate zu beeinflussen, sich jedoch in der Folgezeit signifikant auf die Prognose auswirken.<sup>lxxiii</sup> Auch Smith RA et al. waren 2008 bereits zu einem ähnlichen Ergebnis gekommen. In ihrer Studie betrug die mediane Überlebenszeit in der Patientengruppe mit einem präoperativen CA19-9 Spiegel über 150 U/ml 10.4 Monate gegenüber 22.1 Monaten in der Gruppe mit Spiegeln unter 150 U/ml. Zudem waren CA19-9 Spiegel über 150 U/ml mit größeren und schlechter differenzierten Tumoren assoziiert sowie mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines positiven Resektionsrandes ( $p < 0.05$ ).<sup>lxxiv</sup>

Eine andere Studie kam zu dem Schluss, dass auch eine Serumalbuminkonzentration von unter 3 g/dl im ersten postoperativen Monat signifikant mit einer ungünstigen Prognose ( $p = 0.0009$ ) einhergeht und mit einer längeren Operationsdauer korreliert,<sup>lxxv</sup> wobei auf die möglichen Ursachen der Hypalbuminämie nicht näher eingegangen wurde.

Des Weiteren haben Studien einen Zusammenhang zwischen der körperlichen Konstitution von Patienten mit operiertem Pankreaskarzinom und deren Prognose hergestellt. Bezüglich des »body mass index« (BMI) ist die Studienlage nicht eindeutig. Einige Stu-

dien zeigten eine Assoziation zwischen erhöhtem BMI und insgesamt erhöhten Komplikationsraten wie Fistelbildung und Wundinfektion.<sup>lxxvi lxxvii lxxviii</sup> Andere Studien hingegen vermochten keinen Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI und verschlechterter Prognose nach Resektion aufzuzeigen.<sup>lxxix lxxx lxxxi</sup>

Während der BMI also kein zuverlässiger Faktor zu sein scheint, v.a. nicht bezüglich des Überlebens, stellt laut einer Studie von Balentine CJ et al. die Menge intraabdominellen Fettes – zumindest bei einer Teilmenge der untersuchten Patienten – einen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben dar. Gemessen an den Patienten der ersten Quartile mit dem geringsten intraabdominellen Fettanteil, zeigten Patienten der zweiten, dritten und vierten Quartile mit entsprechend höherem Fettanteil ein höheres Sterberisiko nach Duodenopankreatektomie.<sup>lxxxii</sup>

## **2 Fragestellung**

2007 wurde die CONKO-001 Studie veröffentlicht, welche die Arbeitsgrundlage dieser Dissertation darstellt. An 368 Pankreaskarzinompatienten mit R0 bzw. R1-Resektion wurde untersucht, ob sich durch die Gabe von Gemcitabin gegenüber einer reinen postoperativen Beobachtung eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens erzielen lassen kann.

Im Rahmen dieser Arbeit soll nun anhand der erhobenen Patientendaten untersucht werden, ob sich in diesem Patientenkollektiv klinische Prognosefaktoren neu feststellen bzw. bereits bekannte wiederfinden lassen, woraus sich folgende Fragestellungen formulieren lassen:

1. Bestehen signifikante oder nichtsignifikante – prognostische Relevanz aufweisende – Zusammenhänge zwischen den in der CONKO-001 Studie erhobenen Patientenparametern und dem Überleben der Patienten?
2. Gibt es bezüglich der Signifikanz eventueller Prognosefaktoren Abweichungen zwischen Gemcitabin- und Kontrollgruppe?

Vorangegangene Studien zu prognostischen Faktoren haben meist die postoperativ durchgeführte Therapie nicht berücksichtigt bzw. auf einen Vergleich zwischen behandeltem und nicht behandeltem Kollektiv zugunsten einer Analyse eines entsprechend heterogenen Gesamtkollektivs verzichtet.

## **3 Methode**

### **3.1 Studienaufbau**

Im Rahmen der multizentrisch, prospektiv randomisierten Studie wurden die Daten von insgesamt 368 Patienten erhoben, die mit der Diagnose Pankreaskarzinom zwischen Juli 1998 und Dezember 2004 mit kurativer Intention operiert wurden. Nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde dieses Kollektiv stratifiziert und in zwei Gruppen randomisiert: Gemcitabingruppe (n = 186) und Kontrollgruppe (n = 182). Die Patienten der Gemcitabingruppe erhielten sechs Zyklen Gemcitabin an Tag 1, 8 und 15 alle vier Wochen (n = 179). Die zweite Gruppe wurde lediglich observiert (n = 175). Dies geschah an 88 onkologischen Zentren, Kliniken und Praxen im Bundesgebiet und in Österreich. Die Studie wurde multizentrisch und unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt. Primärer Endpunkt der Studie war das krankheitsfreie Überleben, das als Zeitraum zwischen Randomisierung und Auftreten eines Rezidives oder Tod definiert wurde. Weitere Endpunkte stellten Toxizität und Gesamtüberleben dar. Letzteres wurde definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Die mediane Zeit zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie betrug 36 Tage.

### **3.2 Patientenauswahl**

Einbezogen wurden Patienten mit histologisch gesichertem Pankreaskarzinom und R0- oder R1-Resektion. Weitere Voraussetzung war, dass im Vorfeld weder eine Bestrahlung noch eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgte. Zudem mussten die Patienten

postoperativ das Stadium T1 bis T4, N0 oder N1 sowie M0 aufweisen, über 18 Jahre alt sein, einen Karnofsky-Index von 50 Prozent oder mehr aufweisen und gewisse Bedingungen bezüglich der Laborparameter erfüllen. Hierzu gehörten eine Leukozytenzahl von mindestens 3500/ $\mu$ L und Thrombozyten von mindestens 100 000/ $\mu$ L ebenso wie ein Hämoglobinwert von mindestens 8g/dL. Auch die Verfügbarkeit der Patienten und die Gewährleistung eines Beobachtungszeitraumes von mindestens zwei Jahren nach Operation waren Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit aktiven Infekten, Schwangere und stillende Mütter sowie Patienten mit weiteren Malignomen in der Vorgeschichte – abgesehen von Carcinoma in situ der Cervix uteri und erfolgreich behandelten Basalzellkarzinomen der Haut. Auch Werte der Transaminasen über dem dreifachen, des Kreatinins über dem 1.5 fachen, sowie CEA bzw. CA19-9-Spiegel über dem 2.5 fachen und eine INR über dem 1.5 fachen des entsprechenden oberen Referenzbereiches führten zum Ausschluss.

### **3.3 Statistik**

Die Berechnung der Überlebenszeiten erfolgte nach der Methode von Kaplan-Meier mit anschließenden paarweisen Vergleichen, wobei das Resektionsdatum den Ausgangszeitpunkt und das Datum des Rezidivauftritts den Endpunkt der Berechnungen darstellte. Es handelt sich daher bei den berechneten Überlebenszeiten nicht um das Gesamtüberleben, sondern um das rezidivfreie Überleben (RÜ).

Das mediane rezidivfreie Überleben (MRÜ) wurde durch den Zeitpunkt definiert, an welchem die kumulative rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit 0.5 betrug.

Zur Prüfung der Signifikanz klinischer Einflussfaktoren diente der Logrank-Test, wobei das Signifikanzniveau bei  $p = 0.05$  lag.

Die statistische Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme der Software »IBM SPSS Statistics« Version 17.0 der Firma SPSS inc.

## **4 Ergebnisse I: adjuvante Therapie vs. Beobachtung**

Die Erhebung der Basisdaten erfolgte bei einem postoperativen Screening und vor dem Beginn einer adjuvanten Chemotherapie. Dementsprechend besitzt hier ein direkter Vergleich der Parameter beider Studienarme keine prognostische Aussagekraft. Die folgende Darstellung einzelner Parameter im Vergleich dient daher dem Beweis, dass das Ziel der Stratifizierung erreicht wurde und sich die Ausgangssituation der Patienten beider Studiengruppen zum Zeitpunkt der Erhebung nicht relevant voneinander unterschied. Dies ist bezüglich der Aussagekraft der Analyse des rezidivfreien Überlebens (*siehe Abschnitt 4.3*) von essentieller Wichtigkeit.

Anders verhält es sich bei den Laborparametern (*siehe Abschnitt 4.2*), denen Toxizitätsgrade zugrunde liegen. Hier erfolgte die Bestimmung während der Studie in festen Abständen.

### **4.1 Merkmale im Vergleich**

#### **4.1.1 Tumor**

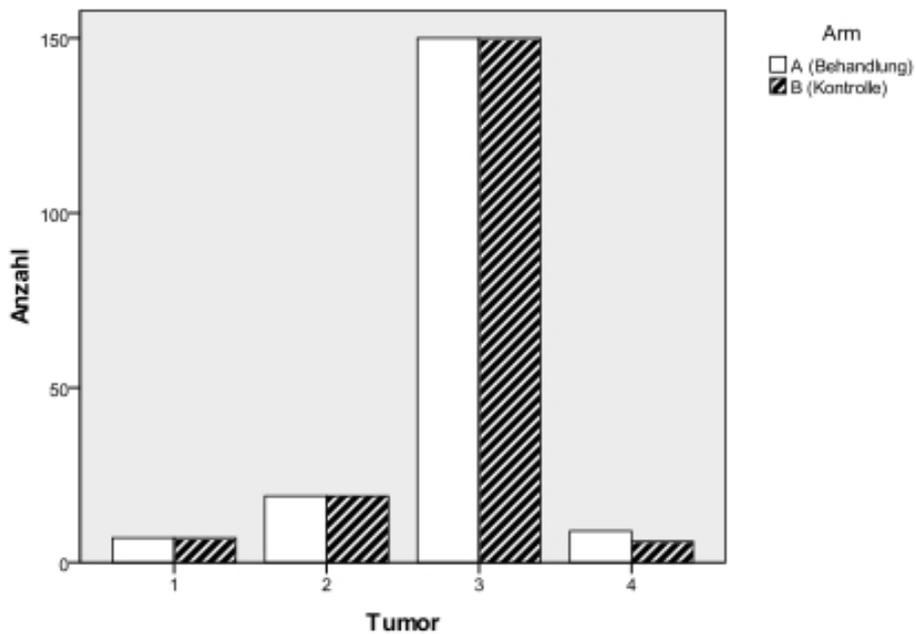
Von den 367 Patienten, die Eingang in diese Analyse fanden, waren über 80 Prozent (n = 300) T3 klassifiziert, davon exakt je 150 pro Studienarm. Auch bei T1, T2 und T4 zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung über beide Arme.

**Tabelle 2: Verteilung der Tumorstadien**

		Arm		Gesamt	
		A (Behandlung)	B (Kontrolle)		
Tumor	1	Anzahl	7	7	14
			3,8%	3,8%	3,8%
	2	Anzahl	19	19	38
			10,3%	10,4%	10,4%
	3	Anzahl	150	150	300
			81,1%	82,4%	81,7%
	4	Anzahl	9	6	15
			4,9%	3,3%	4,1%
Gesamt		Anzahl	185	182	367
			100,0%	100,0%	100,0%

Der exakte Test nach Fisher,  $p = 0.78$ , zeigt, dass bezüglich des Tumorstadiums keine Unterschiede zwischen beiden Studienarmen bestehen.

**Abbildung 1: Tumorstadien im Vergleich**



**Tabelle 3: Verteilung der Tumorstadien unter Zusammenlegung von T1 und T2**

Tumor 3 Gruppen	Arm	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
T1/T2	A (Behandlung)	24,615	5,566	13,706	35,524	12,000	4,863	2,469	21,531
	B (Kontrolle)	13,304	2,923	7,576	19,033	8,000	1,917	4,244	11,756
	Gesamt	18,902	3,290	12,454	25,351	11,000	1,607	7,850	14,150
T3	A (Behandlung)	16,182	1,456	13,327	19,036	11,000	,805	9,423	12,577
	B (Kontrolle)	9,595	,949	7,734	11,455	5,000	,460	4,099	5,901
	Gesamt	12,730	,868	11,028	14,432	8,000	,865	6,304	9,696
T4	A (Behandlung)	10,125	3,153	3,944	16,306	5,000	,943	3,152	6,848
	B (Kontrolle)	2,500	,607	1,310	3,690	3,000	,443	2,133	3,867
	Gesamt	7,233	2,195	2,930	11,536	4,000	,890	2,255	5,745
Gesamt	Gesamt	13,340	,857	11,660	15,019	8,000	,800	6,431	9,569

Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

**Tabelle 4: Signifikanzprüfung der Gruppen**

Tumor 3 Gruppen	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
T1/T2 Log Rank (Mantel-Cox)	3,795	1	,051
T3 Log Rank (Mantel-Cox)	18,919	1	,000
T4 Log Rank (Mantel-Cox)	7,430	1	,006

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen

## 4.1.2 Nodulus

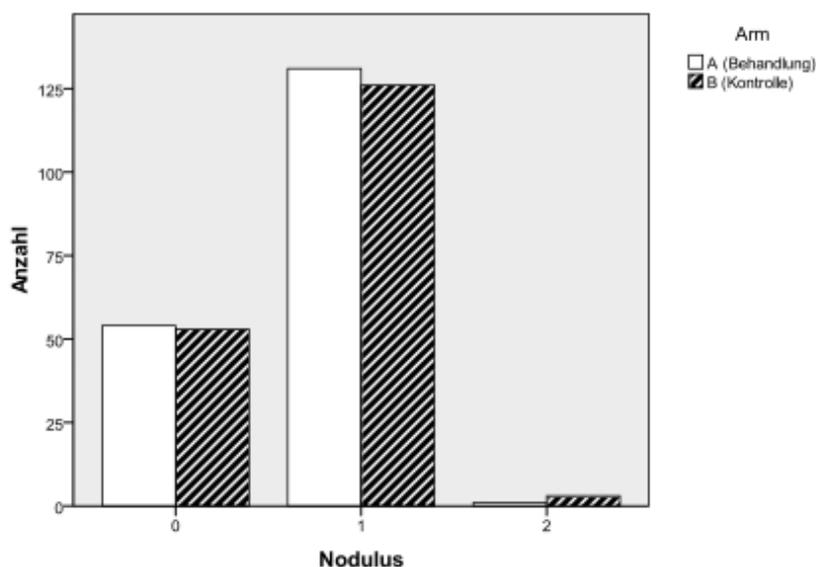
Von 368 Patienten befand sich die überwiegende Mehrheit im Stadium N1 (n = 257). In allen Stadien zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung auf beide Studienarme.

Tabelle 5: Verteilung der Lymphknotenstadien

		Arm		Gesamt	
		A (Behandlung)	B (Kontrolle)		
Nodulus	0	Anzahl	54	53	107
			29,0%	29,1%	29,1%
	1	Anzahl	131	126	257
			70,4%	69,2%	69,8%
	2	Anzahl	1	3	4
			,5%	1,6%	1,1%
Gesamt		Anzahl	186	182	368
			100,0%	100,0%	100,0%

Bei  $p = 0.690$  zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede bezüglich beider Gruppen.

Abbildung 2: Lymphknotenstadien im Vergleich



### 4.1.3 Grading

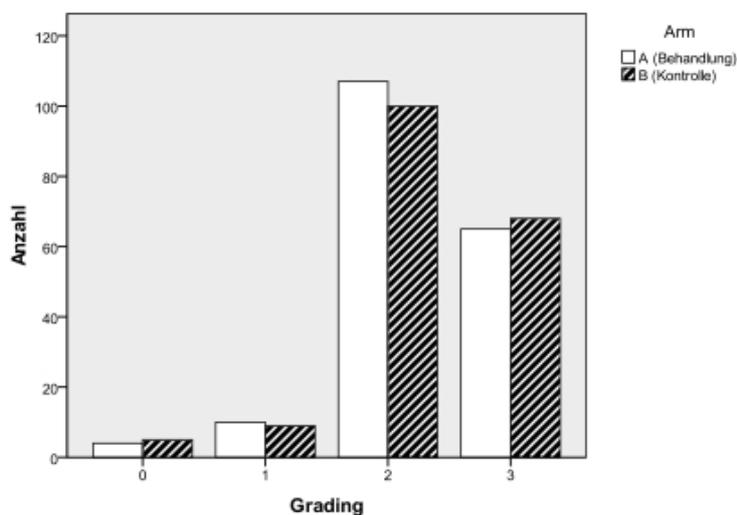
Von 368 Patienten ergab die histopathologische Untersuchung des Resektates bei 56.3 Prozent einen Tumor Grad 2. Die Verteilung über beide Studienarme war bei allen Graden gleichmäßig.

Tabelle 6: Verteilung beim Grading

Grading	Anzahl	Arm		Gesamt
		A (Behandlung)	B (Kontrolle)	
0		4	5	9
		2,2%	2,7%	2,4%
1		10	9	19
		5,4%	4,9%	5,2%
2		107	100	207
		57,5%	54,9%	56,3%
3		65	68	133
		34,9%	37,4%	36,1%
Gesamt	Anzahl	186	182	368
		100,0%	100,0%	100,0%

p = 0.935: Kein Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich des Gradings

Abbildung 3: Grading im Vergleich



#### 4.1.4 Residualstatus

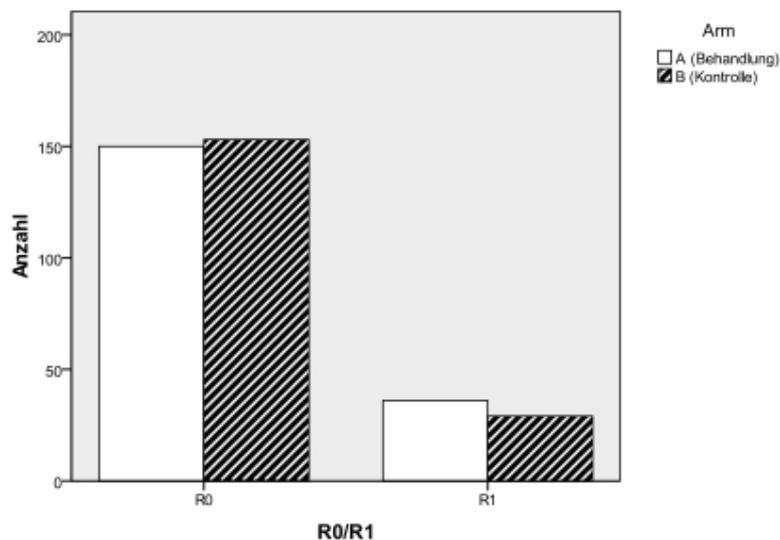
Über 80 Prozent der Patienten, die Eingang in die Studie fanden, wurden ohne Residualtumor (R0) operiert. Bei 65 Patienten fanden sich mikroskopische Tumorresiduen. Davon in Arm A mit 19,4 Prozent unwesentlich mehr als in Arm B (15,9 Prozent).

Tabelle 7: Verteilung beim Residualstatus

		Arm		Gesamt	
		A (Behandlung)	B (Kontrolle)		
R0/R1	R0	Anzahl	150	153	303
			80,6%	84,1%	82,3%
	R1	Anzahl	36	29	65
			19,4%	15,9%	17,7%
Gesamt		Anzahl	186	182	368
			100,0%	100,0%	100,0%

Bei  $p = 0.414$  zeigt sich auch beim Residualstatus kein Unterschied zwischen beiden Armen

Abbildung 4: Residualstatus im Vergleich



## 4.1.5 Tumormarker

Der obere Referenzwert für CA 19-9 liegt bei bis zu 37 U/ml. Somit lag sowohl der mediane als auch der mittlere postoperative Wert des Gesamtkollektivs im Referenzbereich. Gleiches galt für beide Studienarme. Um die Genauigkeit der Analyse zu wahren, wurde ein Patient mit dem extrem hohen Wert von 4061 U/ml nachträglich aus der Auswertung genommen.

Mit  $p = 0.337$  zeigte sich, dass zur Zeit des postoperativen Screenings keine signifikanten Unterschiede bezüglich des CA 19-9-Spiegels der Patienten beider Studienarme bestehen.

**Tabelle 8: Verteilung bei CA 19-9**

		Arm		
		A (Behandlung)	B (Kontrolle)	Gesamt
CA 19-9	Mittelwert	28.0	28.2	28.1
	Median	18	16	18
	Standardabweichung	30.5	40.4	35.7
	Minimum	0	0	0
	Maximum	203	399	399
	Gültige N	164	159	323

**Abbildung 5: CA 19-9-Gesamtverteilung**

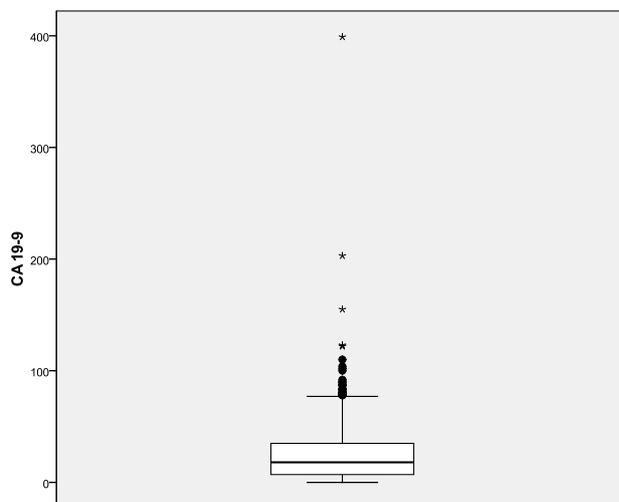
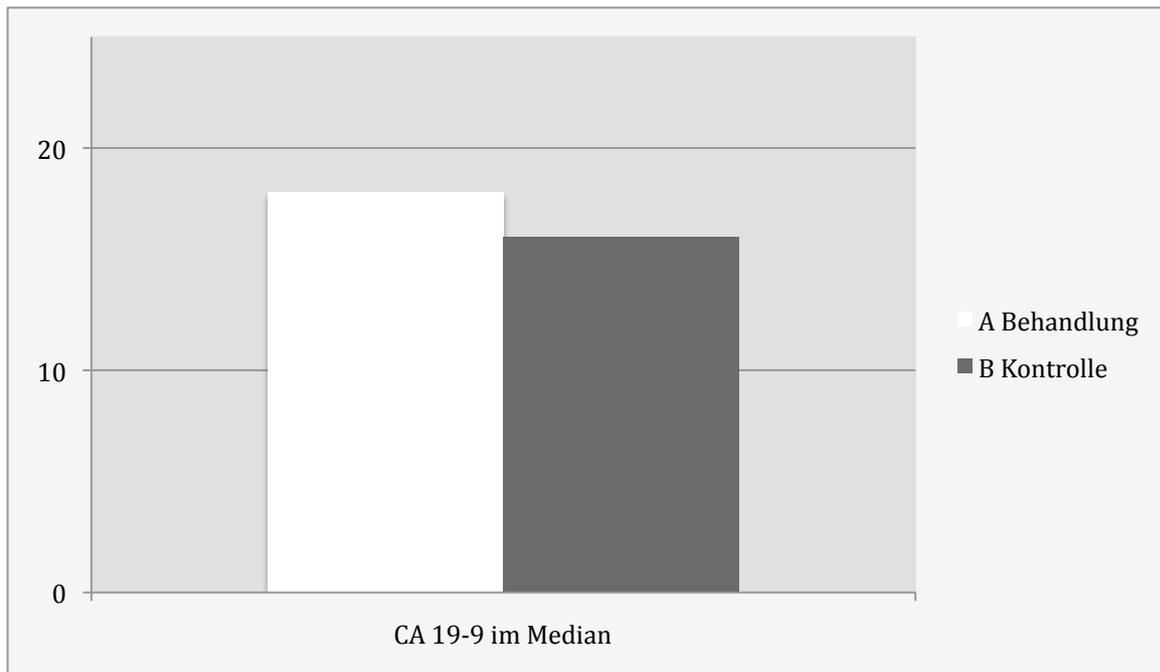


Abbildung 6: CA 19-9 im medianen Vergleich



Der obere Referenzwert für den Tumormarker CEA liegt bei bis zu 5 µg/l. Median und Mittelwert lagen also, sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für beide Studienarme, innerhalb der Referenz. Ein Patient mit dem extrem hohen Wert von 174 µg/l wurde nachträglich aus der Auswertung genommen, wobei es sich nicht um den selben Patienten handelt, der aus der CA 19-9-Auswertung genommen wurde.

Auch bezüglich des CEA-Wertes kann zu Beginn der adjuvanten Therapie bei  $p = 0.301$  von gleichen Bedingungen in beiden Armen ausgegangen werden.

Tabelle 9: Verteilung bei CEA

		Arm		
		A (Behandlung)	B (Kontrolle)	Gesamt
CEA	Mittelwert	2.0	2.1	2.1
	Median	1	1	1
	Standardabweichung	3.2	3.7	3.4
	Minimum	0	0	0
	Maximum	26	31	31
	Gültige N	141	139	280

Abbildung 7: CEA-Gesamtverteilung

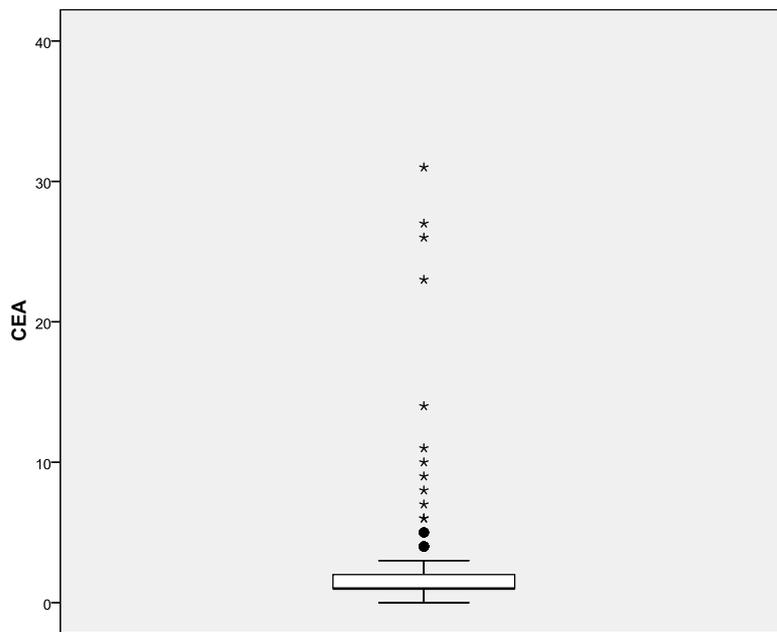
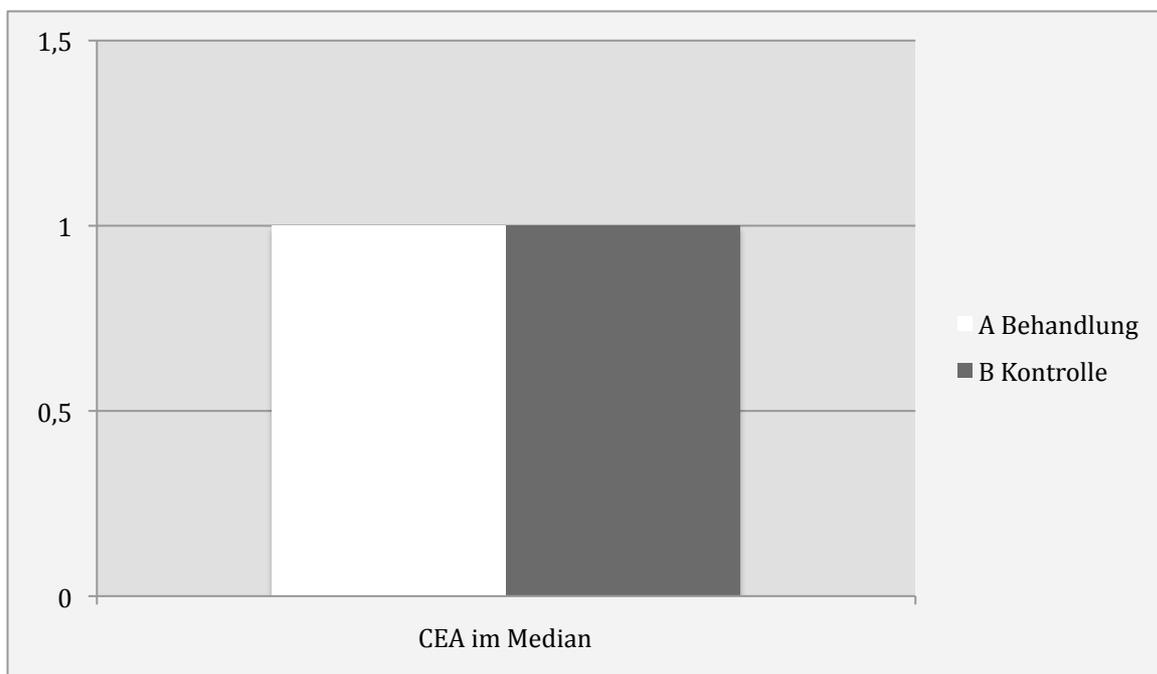


Abbildung 8: CEA im medianen Vergleich



## 4.2 Laborwerte im Vergleich

Für die folgenden postoperativen Parameter erfolgte bereits im Rahmen der Randomisierung eine Umrechnung in Toxizitätsgrade gemäß WHO-Klassifikation. Eine Ausnahme hiervon bildeten lediglich die Tumormarker sowie die Gerinnungswerte »Quick« und »PTT«.

Die Bestimmung der Werte erfolgte in der Behandlungsgruppe vor jeder Gemcitabingabe bei sechs Zyklen Chemotherapie alle vier Wochen. In der Beobachtungsgruppe erfolgte die Bestimmung hingegen einmalig alle vier Wochen. Als Basiswert für diese Auswertung wurde der vor der Randomisierung bestimmte Wert zu Grunde gelegt.

Beim Hämoglobin befanden sich über 80 Prozent der Patienten beider Arme im Referenzbereich. Bei insgesamt 15.4 Prozent der Patienten lag der Hb-Wert, mit Werten zwischen 9.5 und 10.9 g/dl, bei Toxizitätsgrad 1 – mit leicht erhöhter Tendenz im Behandlungsarm.

**Tabelle 10: Toxizitätsgrade bei Hämoglobin**

		Arm			
		A (Behandlung)	B (Kontrolle)	Gesamt	
Tox-Gr.		100,0%	100,0%	100,0%	
Hämoglobin	0	Anzahl	131	142	273
			77,1%	85,0%	81,0%
	1	Anzahl	33	19	52
			19,4%	11,4%	15,4%
	2	Anzahl	4	2	6
			2,4%	1,2%	1,8%
	3	Anzahl	1	4	5
			,6%	2,4%	1,5%
	4	Anzahl	1	0	1
			,6%	,0%	,3%
Gesamt		Anzahl	170	167	337

Bezüglich der Leukozytenzahlen lag annähernd das gesamte Kollektiv im Referenzbereich mit gleichmäßiger Verteilung in beiden Armen.

**Tabelle 11: Toxizitätsgrade bei Leukozyten**

Tox-Gr.		Arm			
		A (Behandlung)	B (Kontrolle)	Gesamt	
Leukozyten	0	Anzahl	168	164	332
			98,8%	99,4%	99,1%
	1	Anzahl	2	1	3
			1,2%	,6%	,9%
	Gesamt	Anzahl	170	165	335
			100,0%	100,0%	100,0%

Bei der Lactatdehydrogenase (LDH) ließen sich bei gleichmäßiger Verteilung über beide Studienarme ebenfalls kaum Normabweichungen feststellen.

**Tabelle 12: Toxizitätsgrade bei LDH**

Tox-Gr.		Arm			
		A (Behandlung)	B (Kontrolle)	Gesamt	
LDH	0	Anzahl	93	95	188
			96,9%	97,9%	97,4%
	1	Anzahl	3	2	5
			3,1%	2,1%	2,6%
	Gesamt	Anzahl	96	97	193
			100,0%	100,0%	100,0%

Bei der  $\gamma$ -Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) befanden sich über 80 Prozent des Gesamtkollektivs gleichmäßig verteilt im Referenzbereich. Insgesamt 12.6 Prozent wiesen einen Toxizitätsgrad von 1 auf – tendenziell vermehrt in der Beobachtungsgruppe.

**Tabelle 13: Toxizitätsgrade bei g-GT**

Tox-Gr.		Arm			
		A (Behandlung)	B (Kontrolle)	Gesamt	
g-GT	0	Anzahl	98	94	192
			82,4%	79,0%	80,7%
	1	Anzahl	10	20	30
			8,4%	16,8%	12,6%
	2	Anzahl	6	3	9
			5,0%	2,5%	3,8%
	3	Anzahl	3	2	5
			2,5%	1,7%	2,1%
	4	Anzahl	2	0	2
			1,7%	,0%	,8%
	Gesamt	Anzahl	119	119	238
			100,0%	100,0%	100,0%

Bei der alkalischen Phosphatase (AP) konnte krankheitsbedingt auch postoperativ von Normabweichungen ausgegangen werden. So befanden sich 78.2 Prozent des Gesamtkollektivs im Referenzbereich und 17.1 Prozent wiesen einen Toxizitätsgrad 1 auf. Abweichungen zwischen beiden Studienarmen bestanden dabei nicht.

**Tabelle 14: Toxizitätsgrade bei AP**

Tox-Gr.		Arm			
		A (Behandlung)	B (Kontrolle)	Gesamt	
AP	0	Anzahl	124	127	251
			76,5%	79,9%	78,2%
	1	Anzahl	28	27	55
			17,3%	17,0%	17,1%
	2	Anzahl	7	5	12
			4,3%	3,1%	3,7%
	3	Anzahl	3	0	3
			1,9%	,0%	,9%
	Gesamt	Anzahl	162	159	321
			100,0%	100,0%	100,0%

Bei der Alanin-Aminotransferase (ALT) befanden sich über 80 Prozent des Gesamtkollektivs im Referenzbereich. 13.6 Prozent wiesen einen Toxizitätsgrad 1 auf, tendenziell vermehrt im Behandlungsarm.

**Tabelle 15: Toxizitätsgrade bei ALT**

Tox-Gr.		Arm			
		A (Behandlung)	B (Kontrolle)	Gesamt	
ALT	0	Anzahl	128	138	266
			78,0%	86,8%	82,4%
	1	Anzahl	27	17	44
			16,5%	10,7%	13,6%
	2	Anzahl	8	3	11
			4,9%	1,9%	3,4%
	3	Anzahl	1	1	2
			,6%	,6%	,6%
	Gesamt	Anzahl	164	159	323
			100,0%	100,0%	100,0%

Bei der Aspartat-Aminotransferase (AST) ließen sich bei gleichmäßiger Verteilung über beide Studienarme nur geringe Normabweichungen feststellen.

**Tabelle 16: Toxizitätsgrade bei AST**

Tox-Gr.		Arm			
		A (Behandlung)	B (Kontrolle)	Gesamt	
AST	0	Anzahl	144	147	291
			87,8%	94,2%	90,9%
	1	Anzahl	15	8	23
			9,1%	5,1%	7,2%
	2	Anzahl	5	1	6
			3,0%	,6%	1,9%
	Gesamt	Anzahl	164	156	320
			100,0%	100,0%	100,0%

Der Referenzbereich für den Quick-Wert liegt bei zwischen 70 und 130 Prozent. Sowohl im Mittel als auch im Median lag das Gesamtkollektiv in beiden Studienarmen gleichermaßen im Normbereich. Bei einem Normwert von 26 bis 40 sec galt selbiges für die partielle Thomboplastinzeit.

**Tabelle 17: Verteilung bei Quick und PTT**

		Arm		
		A (Behandlung)	B (Kontrolle)	Gesamt
Quick	Mittelwert	88.4	91.3	89.8
	Median	87	94	90
	Standardabweichung	18.6	17.2	18.0
	Minimum	1	7	1
	Maximum	130	125	130
	Gültige N	138	128	266
PTT	Mittelwert	32.4	38.1	35.1
	Median	30	30	30
	Standardabweichung	30.6	48.8	40.2
	Minimum	3	21	3
	Maximum	378	392	392
	Gültige N	134	119	253

### 4.3 Profitanalyse des rezidivfreien Überlebens

Entsprechend des primären Endpunktes der CONKO-001-Studie soll an dieser Stelle eine differenziertere Auswertung bezüglich des **rezidivfreien Überlebens (RÜ)** der Patienten in beiden Studienarmen im Vergleich stattfinden. Dabei erfolgt eine Überprüfung der Signifikanz in diesem Abschnitt nur innerhalb eines speziellen Merkmales (z.B. nur männliches Geschlecht). Ziel der Profitanalyse ist demnach der Beweis, dass die Patienten innerhalb eines solchen Merkmales von einer adjuvanten Therapie signifikant gegenüber der Kontrollgruppe profitierten (z.B. *Männer* der Behandlungsgruppe vs. *Männer* der Beobachtungsgruppe). Eine merkmalsübergreifende Signifikanzprüfung wird

hingegen in der Prognoseanalyse (siehe Abschnitt 5) erfolgen (z.B. Männer der Behandlungsgruppe vs. Frauen der Behandlungsgruppe).

### 4.3.1 Das Gesamtkollektiv

Von 352 Patienten, die in die Auswertung eingingen, befanden sich je 50 Prozent in der Behandlungs- und der Beobachtungsgruppe. Das **mediane rezidivfreie Überleben (MRÜ)** betrug im Behandlungsarm 11 Monate gegenüber 6 Monaten im Kontrollarm, woraus sich ein **medianer rezidivfreier Überlebensvorteil (MRÜV)** von 5 Monaten ergab.

Im Log-Rank-Test zum Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit ergab sich:  $p < 0.0001$ . Daraus resultierte eine für den Arm A (Behandlung) signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als für Arm B (Kontrolle).

**Tabelle 18: Gesamtkollektiv - Zusammenfassung der Fallverarbeitung**

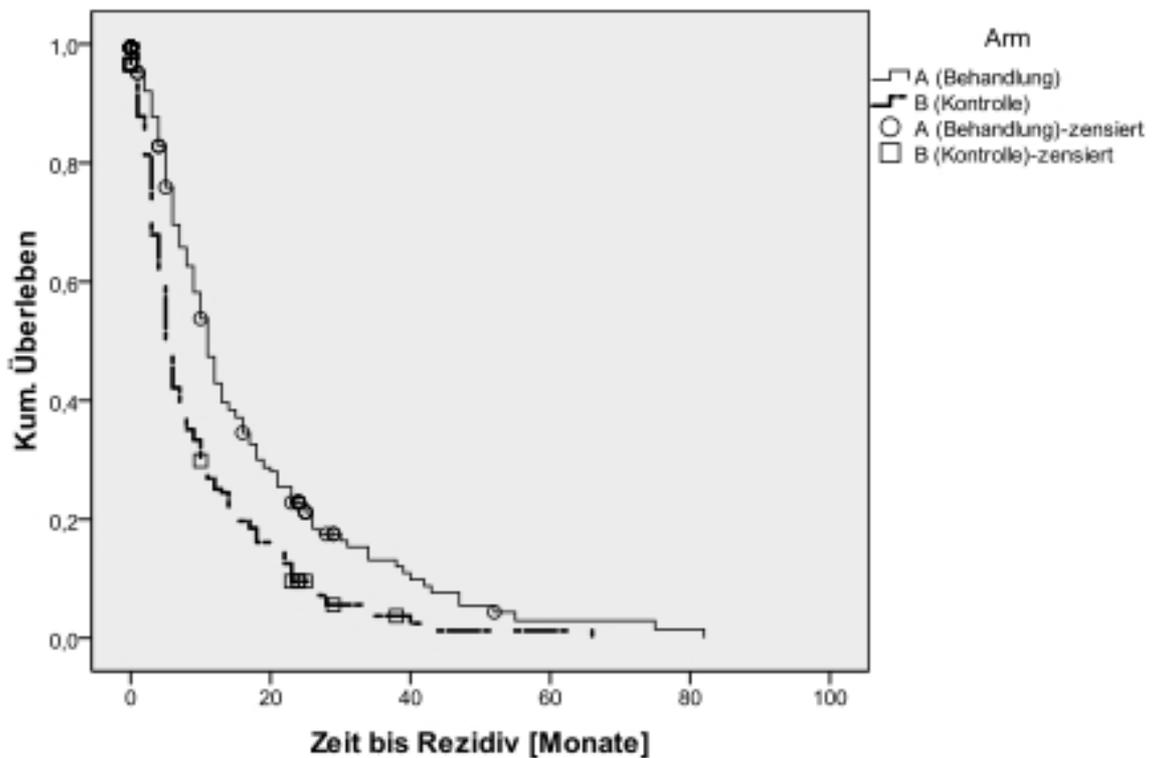
Arm	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
A (Behandlung)	176	143	33	18,8%
B (Kontrolle)	176	164	12	6,8%
Gesamt	352	307	45	12,8%

**Tabelle 19: Gesamtkollektiv - Mittelwerte und Mediane für die rezidivfreie Überlebenszeit**

Arm	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
A (Behandlung)	16,971	1,435	14,158	19,784	11,000	,777	9,477	12,523
B (Kontrolle)	9,900	,899	8,137	11,662	6,000	,403	5,210	6,790
Gesamt	13,320	,854	11,646	14,994	8,000	,784	6,463	9,537

Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 9: Rezidivfreies Überleben im Vergleich



### 4.3.2 Geschlecht

In die Auswertung für die Analyse des rezidivfreien Überlebens in Bezug auf das Geschlecht flossen 352 Patienten ein. Davon 57 Prozent männlich und 43 Prozent weiblich.

Das MRÜ betrug bei den Frauen mit Behandlung 9 Monate gegenüber 5 Monaten ohne Behandlung,  $p = 0.035$ . Bei den Männern viel der Unterschied im Median sogar noch höher aus. So betrug bei ihnen das mediane rezidivfreie Überleben mit Behandlung rund 13 Monate gegenüber 6 Monaten ohne Behandlung,  $p < 0.001$ .

**Tabelle 20: Geschlecht - Zusammenfassung der Fallverarbeitung**

Geschlecht	Arm	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
weiblich	A (Behandlung)	73	61	12	16,4%
	B (Kontrolle)	79	73	6	7,6%
	Gesamt	152	134	18	11,8%
männlich	A (Behandlung)	103	82	21	20,4%
	B (Kontrolle)	97	91	6	6,2%
	Gesamt	200	173	27	13,5%
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	<b>352</b>	<b>307</b>	<b>45</b>	<b>12,8%</b>

**Tabelle 21: Geschlecht - Mittelwerte und Mediane für die rezidivfreie Überlebenszeit**

Geschlecht	Arm	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
weiblich	A (Behandlung)	13,572	1,532	10,570	16,574	9,000	1,343	6,369	11,631
	B (Kontrolle)	9,968	1,450	7,126	12,810	5,000	,480	4,060	5,940
	Gesamt	11,924	1,152	9,666	14,183	7,000	,678	5,672	8,328
männlich	A (Behandlung)	19,081	2,028	15,106	23,057	13,000	1,888	9,300	16,700
	B (Kontrolle)	9,645	,992	7,702	11,588	6,000	,692	4,643	7,357
	Gesamt	14,395	1,206	12,031	16,759	9,000	1,063	6,917	11,083
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	<b>13,320</b>	<b>,854</b>	<b>11,646</b>	<b>14,994</b>	<b>8,000</b>	<b>,784</b>	<b>6,463</b>	<b>9,537</b>

Abbildung 10: Überleben abhängig von weiblichem Geschlecht

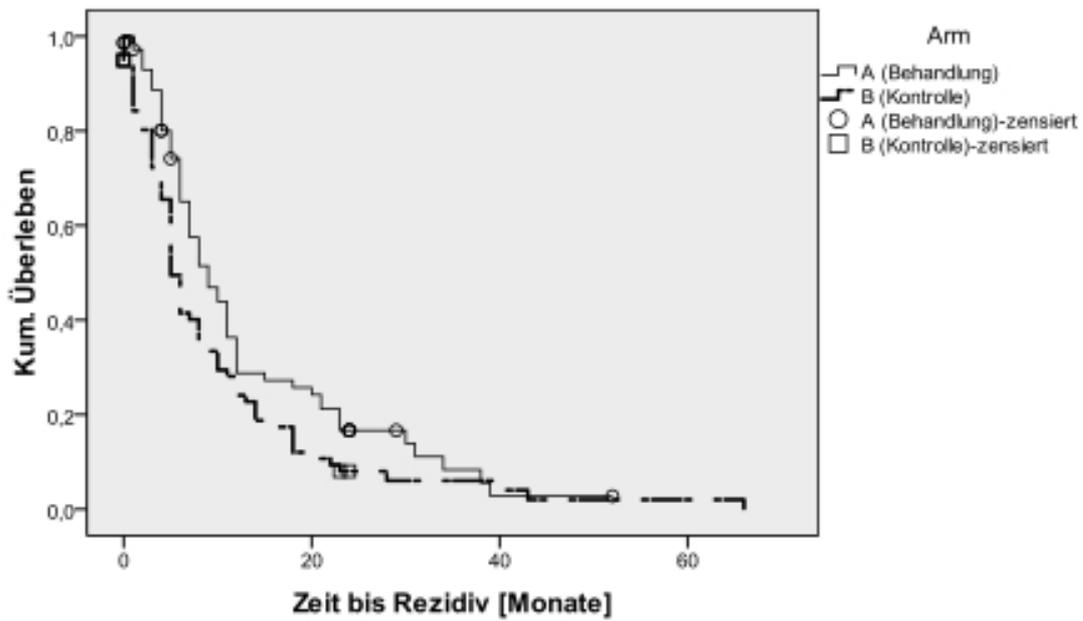
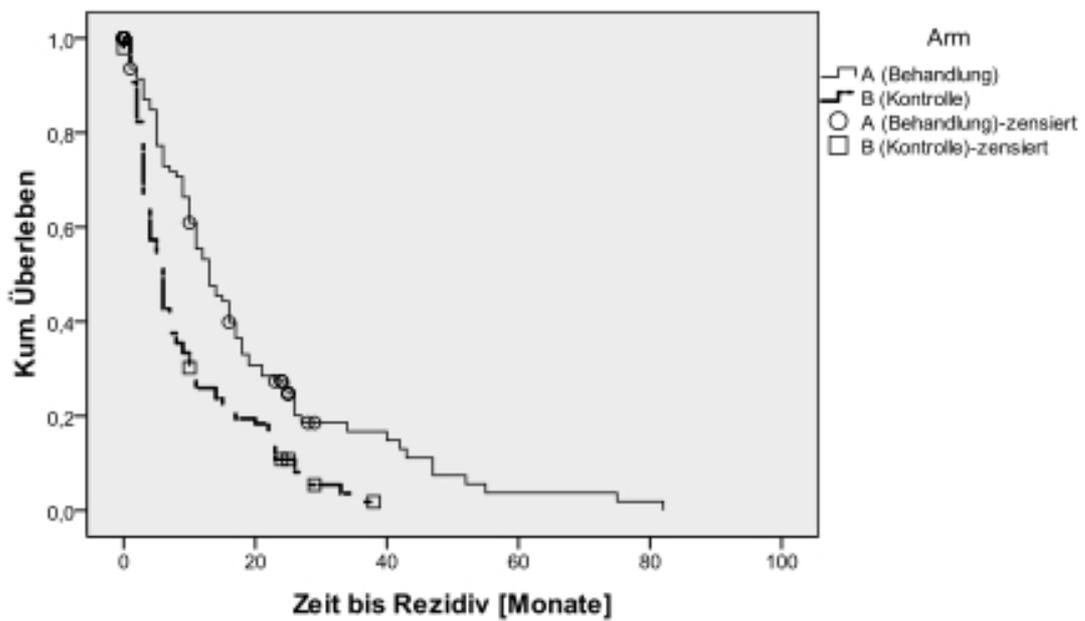


Abbildung 11: Überleben abhängig von männlichem Geschlecht



### 4.3.3 Alter

Das Alter der Patienten in dieser Studie betrug zwischen 34 und 81 Jahren. Das Gesamtkollektiv von 352 Patienten wurde in fünf Gruppen unterteilt:

In der Gruppe der bis 40-Jährigen befanden sich 3.1 Prozent der Patienten. Das MRÜ lag hier mit Therapie bei 10 Monaten gegenüber 3 Monaten bei Beobachtung. Das MRÜ der Gesamtgruppe lag bei 8 Monaten. Bei  $p = 0.172$  lag zwischen Behandlungs- und Beobachtungsgruppe kein signifikanter Unterschied vor, wobei die geringe Fallzahl jedoch die Aussagekraft dieser Auswertung einschränken könnte.

In der Gruppe der 41 bis 50 Jahre alten Patienten befanden sich 11.4 Prozent des Gesamtkollektivs. Hier betrug das MRÜ 9 Monate in der Therapiegruppe gegenüber 5 Monaten in der Kontrollgruppe bei einem rezidivfreien Gesamtgruppenüberleben von 7 Monaten. Bei  $p = 0.286$  bestand jedoch auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen.

In der Gruppe der 51 bis 60-Jährigen befanden sich 27.8 Prozent der Patienten. Mit einem MRÜ von 14 Monaten bei Behandlung gegenüber 5 Monaten bei Beobachtung ergab sich hier mit 9 Monaten der größte Überlebensvorteil bei einer Signifikanz von  $p < 0.0001$ . Das mediane rezidivfreie Gesamtgruppenüberleben betrug 10 Monate.

In der Gruppe der 61 bis 70-Jährigen befanden sich 44.3 Prozent der Patienten. Mit einem medianen Überlebensvorteil von 5 Monaten gegenüber der Beobachtungsgruppe (11 Monate zu 6 Monaten) und  $p = 0.005$  bestand auch hier ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen. Das mediane rezidivfreie Gesamtgruppenüberleben lag bei 9 Monaten.

In der Gruppe der über 71-Jährigen befanden sich 13.35 Prozent der Patienten. Der MRÜV bei Therapie betrug hier einen Monat (6 zu 5 Monaten). Das mediane rezidivfreie Gesamtgruppenüberleben betrug 6 Monate. Bei  $p = 0.696$  bestanden keine Signifikanzen bezüglich des Überlebens in beiden Studienarmen.

Somit lässt sich sagen, dass die 51 bis 70-jährigen Patienten den größten Profit aus einer adjuvanten Therapie zogen.

**Tabelle 22: Zusammenfassung der Fallverarbeitung**

Alter bei Randomisie- rung (5 Gruppen)	Arm	Gesamtzahl	Anzahl der Ereig- nisse	Zensiert	
				N	Prozent
bis 40	A (Behandlung)	6	5	1	16,7%
	B (Kontrolle)	5	5	0	,0%
	Gesamt	11	10	1	9,1%
41 bis 50	A (Behandlung)	17	13	4	23,5%
	B (Kontrolle)	23	22	1	4,3%
	Gesamt	40	35	5	12,5%
51 bis 60	A (Behandlung)	49	44	5	10,2%
	B (Kontrolle)	49	45	4	8,2%
	Gesamt	98	89	9	9,2%
61 bis 70	A (Behandlung)	82	63	19	23,2%
	B (Kontrolle)	74	70	4	5,4%
	Gesamt	156	133	23	14,7%
71+	A (Behandlung)	22	18	4	18,2%
	B (Kontrolle)	25	22	3	12,0%
	Gesamt	47	40	7	14,9%
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	<b>352</b>	<b>307</b>	<b>45</b>	<b>12,8%</b>

**Tabelle 23: Mittelwerte und Mediane für die rezidivfreie Überlebenszeit**

Alter bei Randomisierung (5 Gruppen)	Arm	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
bis 40	A (Behandlung)	12,833	2,420	8,090	17,577	10,000	1,837	6,399	13,601
	B (Kontrolle)	6,200	3,056	,210	12,190	3,000	1,095	,853	5,147
	Gesamt	9,818	2,068	5,764	13,872	8,000	2,202	3,684	12,316
41 bis 50	A (Behandlung)	12,225	2,302	7,714	16,737	9,000	2,925	3,266	14,734
	B (Kontrolle)	9,696	1,873	6,025	13,366	5,000	1,437	2,183	7,817
	Gesamt	10,817	1,461	7,953	13,681	7,000	1,229	4,591	9,409
51 bis 60	A (Behandlung)	18,777	2,101	14,658	22,895	14,000	1,933	10,211	17,789
	B (Kontrolle)	9,232	1,616	6,065	12,399	5,000	1,136	2,773	7,227
	Gesamt	14,084	1,418	11,305	16,862	10,000	1,209	7,631	12,369
61 bis 70	A (Behandlung)	18,507	2,684	13,247	23,767	11,000	1,132	8,781	13,219
	B (Kontrolle)	10,747	1,549	7,712	13,782	6,000	,945	4,148	7,852
	Gesamt	14,428	1,542	11,405	17,450	9,000	1,248	6,553	11,447
71+	A (Behandlung)	10,056	2,110	5,919	14,192	6,000	,527	4,967	7,033
	B (Kontrolle)	9,870	2,323	5,317	14,422	5,000	,594	3,835	6,165
	Gesamt	9,780	1,523	6,795	12,766	6,000	,474	5,070	6,930
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	<b>13,320</b>	<b>,854</b>	<b>11,646</b>	<b>14,994</b>	<b>8,000</b>	<b>,784</b>	<b>6,463</b>	<b>9,537</b>

Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

**Tabelle 24: Signifikanzen in den verschiedenen Altergruppen**

	Alter bei Randomisierung (5 Gruppen)	Arm	A (Behandlung)		B (Kontrolle)	
			Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	bis 40	A (Behandlung)			1,863	0,172
		B (Kontrolle)	1,863	0,172		
	41 bis 50	A (Behandlung)			1,138	0,286
		B (Kontrolle)	1,138	0,286		
	51 bis 60	A (Behandlung)			13,456	0,000
		B (Kontrolle)	13,456	0,000		
	61 bis 70	A (Behandlung)			7,776	0,005
		B (Kontrolle)	7,776	0,005		
	71+	A (Behandlung)			0,152	0,696
		B (Kontrolle)	0,152	0,696		

**Abbildung 12: Überleben bei den bis zu 40-jährigen**

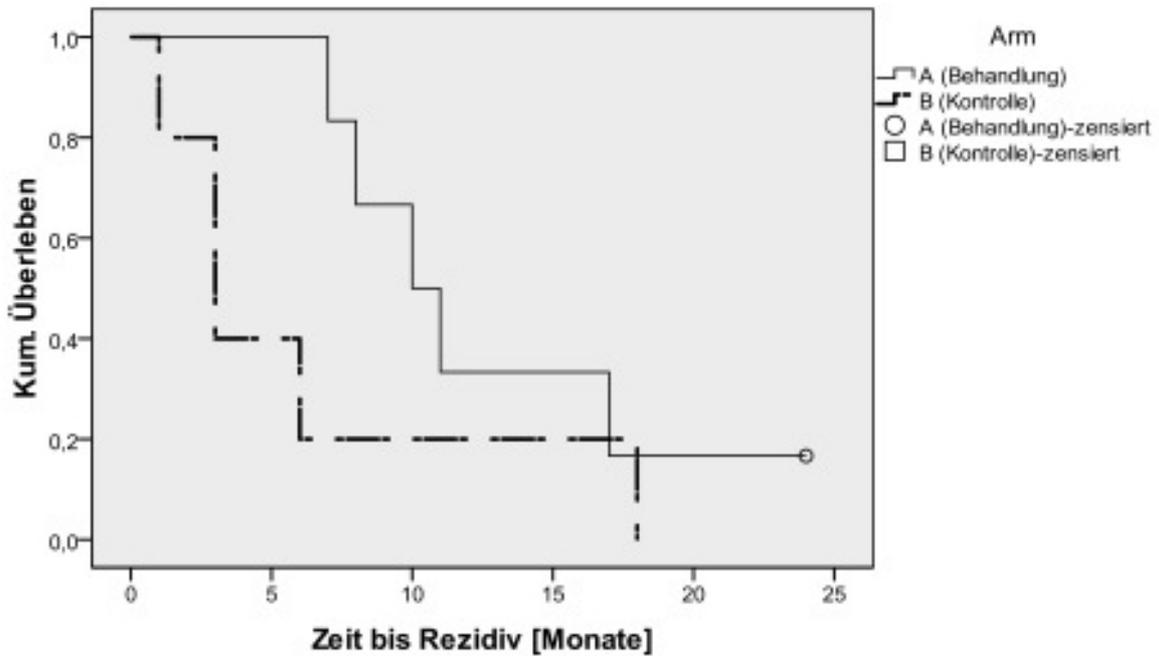


Abbildung 13: Überleben der 41 bis 50-Jährigen

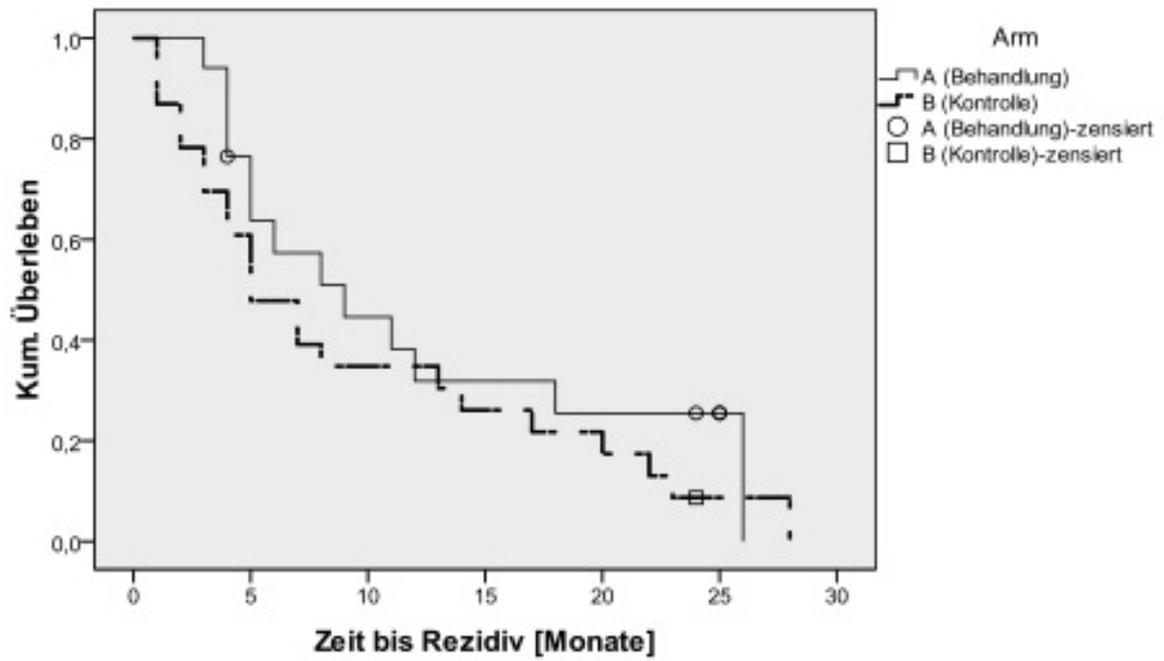


Abbildung 14: Überleben der 51 bis 60-Jährigen

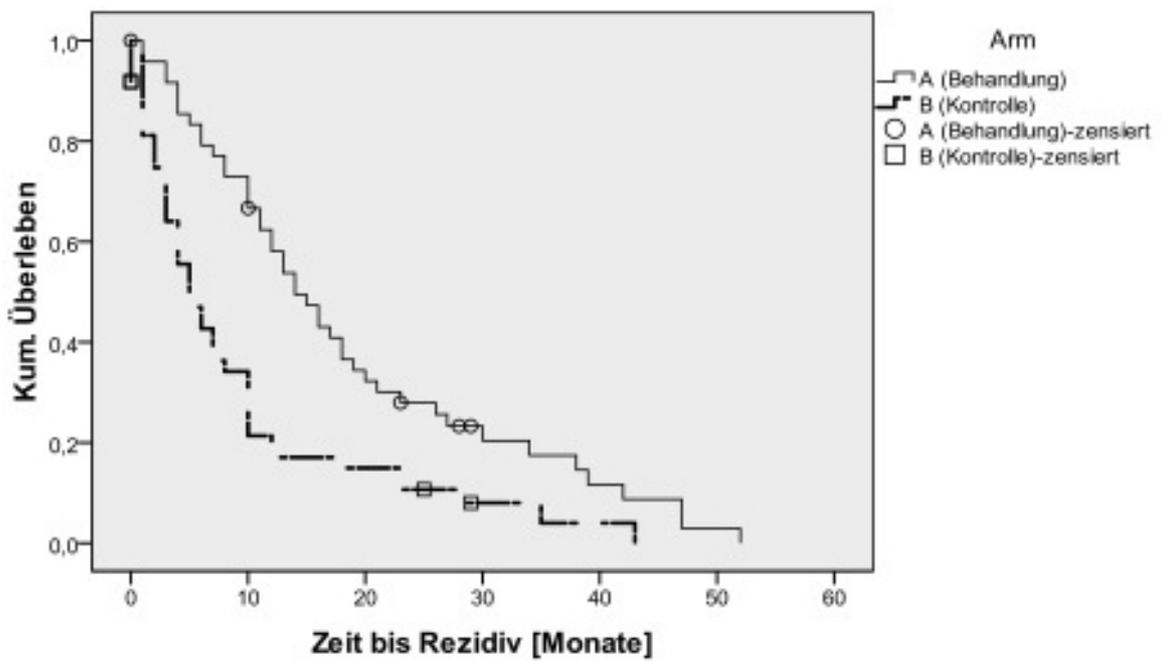


Abbildung 15: Überleben der 61 bis 70-Jährigen

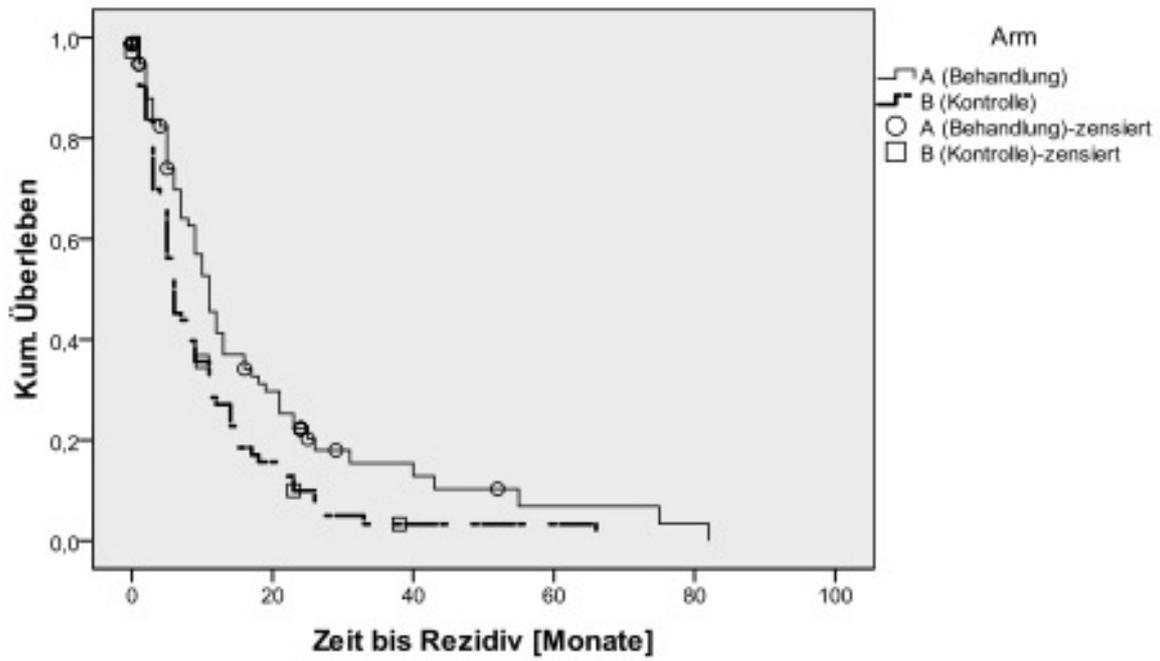
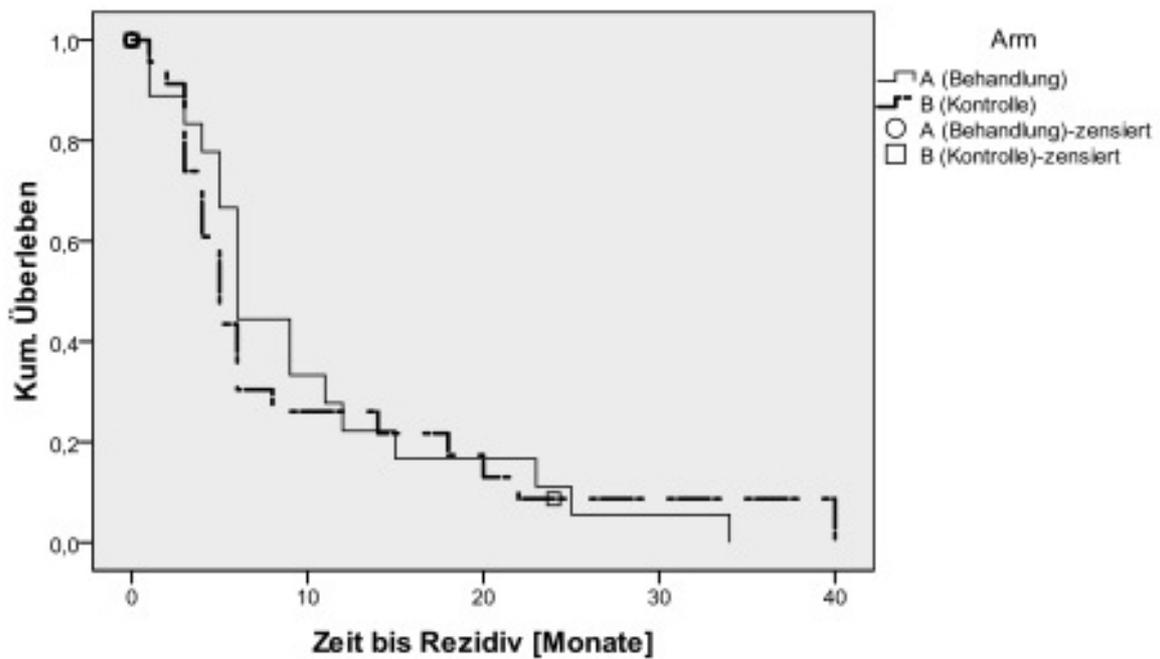


Abbildung 16: Überleben der über 71-Jährigen



### 4.3.4 Tumor

Von 351 Patienten, die in die Bewertung eingeflossen sind, waren 82.6 Prozent T3 sowie 9.6 Prozent T2 klassifiziert. Hingegen waren lediglich 3.4 Prozent T1 und 4.2 Prozent T4 klassifiziert.

Der mediane Vorteil für das rezidivfreie Überleben der Behandlungsgruppe gegenüber der Beobachtungsgruppe bei T1 und T2 lag bei 7 bzw. 6 Monaten, war jedoch mit  $p = 0.172$  bzw.  $p = 0.102$  nicht signifikant. Am meisten profitierten von der Behandlung die Patienten mit T3 (11 Monate zu 5 Monaten,  $p < 0.001$ ).

Lediglich bei T3 und T4 zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil in den Behandlungsarmen:

$$p(T1) = 0.172$$

$$p(T2) = 0.102$$

$$p(T3) < 0.001$$

$$p(T4) = 0.006$$

**Tabelle 25: Tumorstadium - Zusammenfassung der Fallverarbeitung**

Tumor	Arm	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
1	A (Behandlung)	5	3	2	40,0%
	B (Kontrolle)	7	6	1	14,3%
	Gesamt	12	9	3	25,0%
2	A (Behandlung)	17	14	3	17,6%
	B (Kontrolle)	17	14	3	17,6%
	Gesamt	34	28	6	17,6%
3	A (Behandlung)	144	117	27	18,8%
	B (Kontrolle)	146	139	7	4,8%
	Gesamt	290	256	34	11,7%
4	A (Behandlung)	9	8	1	11,1%
	B (Kontrolle)	6	5	1	16,7%
	Gesamt	15	13	2	13,3%
Gesamt	Gesamt	351	306	45	12,8%

**Tabelle 26: Tumorstadium - Mittelwerte und Mediane für die rezidivfreie Überlebenszeit**

Tumor	Arm	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
1	A (Behandlung)	32,200	11,624	9,418	54,982	25,000	13,349	,000	51,164
	B (Kontrolle)	20,857	6,179	8,747	32,967	18,000	9,165	,036	35,964
	Gesamt	25,083	5,677	13,956	36,211	20,000	4,126	11,914	28,086
2	A (Behandlung)	21,031	6,073	9,128	32,934	12,000	1,788	8,496	15,504
	B (Kontrolle)	9,500	2,317	4,959	14,041	6,000	,992	4,055	7,945
	Gesamt	16,202	3,810	8,735	23,669	9,000	1,617	5,830	12,170
3	A (Behandlung)	16,182	1,456	13,327	19,036	11,000	,805	9,423	12,577
	B (Kontrolle)	9,595	,949	7,734	11,455	5,000	,460	4,099	5,901
	Gesamt	12,730	,868	11,028	14,432	8,000	,865	6,304	9,696
4	A (Behandlung)	10,125	3,153	3,944	16,306	5,000	,943	3,152	6,848
	B (Kontrolle)	2,500	,607	1,310	3,690	3,000	,443	2,133	3,867
	Gesamt	7,233	2,195	2,930	11,536	4,000	,890	2,255	5,745
Gesamt	Gesamt	13,340	,857	11,660	15,019	8,000	,800	6,431	9,569

Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

**Abbildung 17: Überleben in Tumorstadium 1**

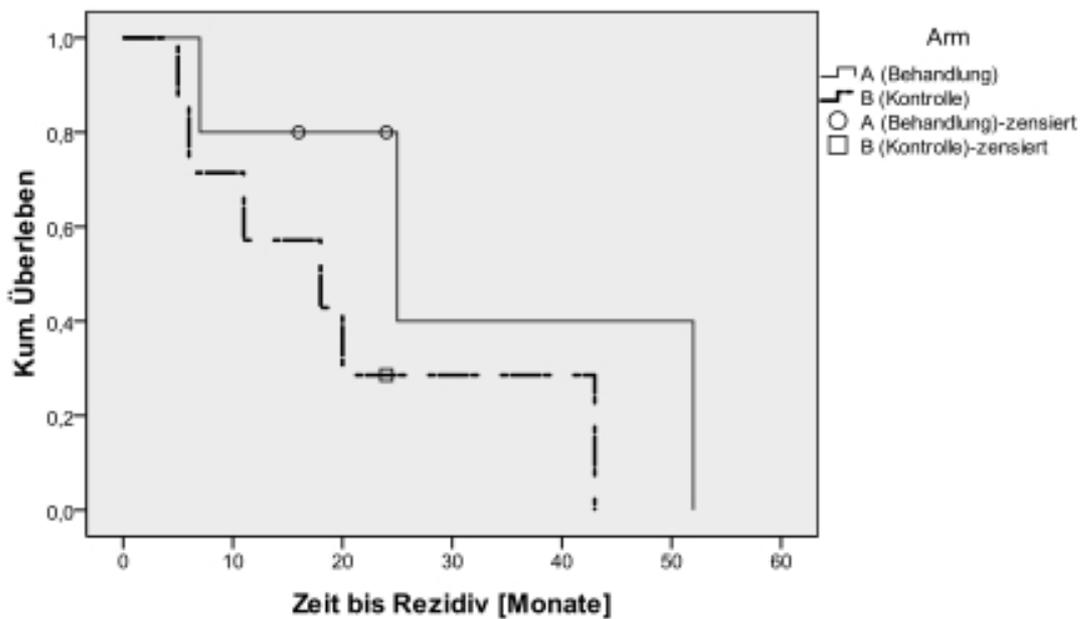


Abbildung 18: Überleben in Tumorstadium 2

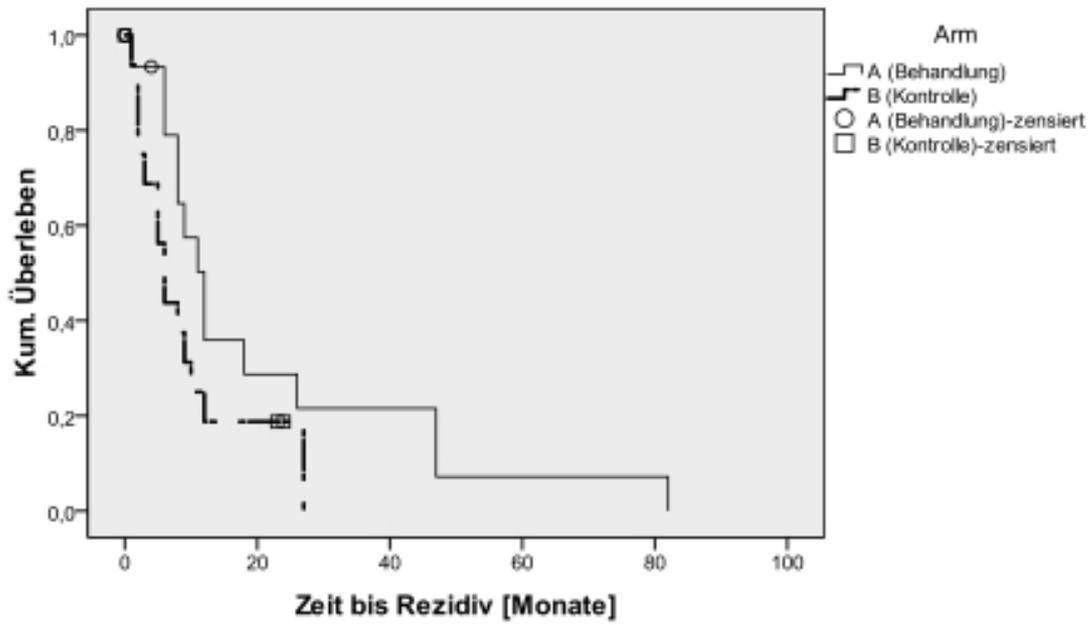


Abbildung 19: Überleben in Tumorstadium 3

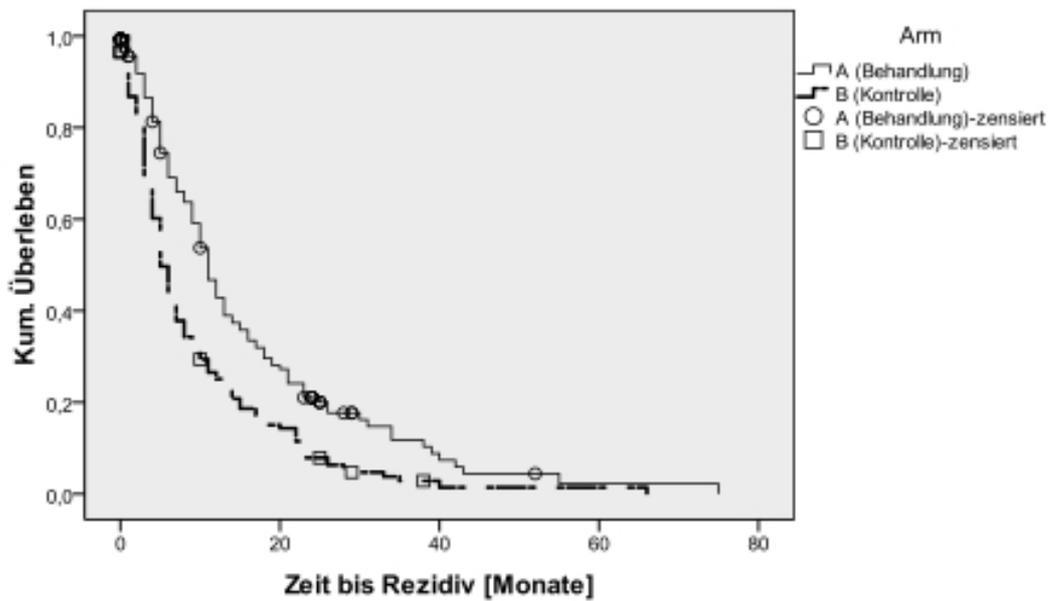
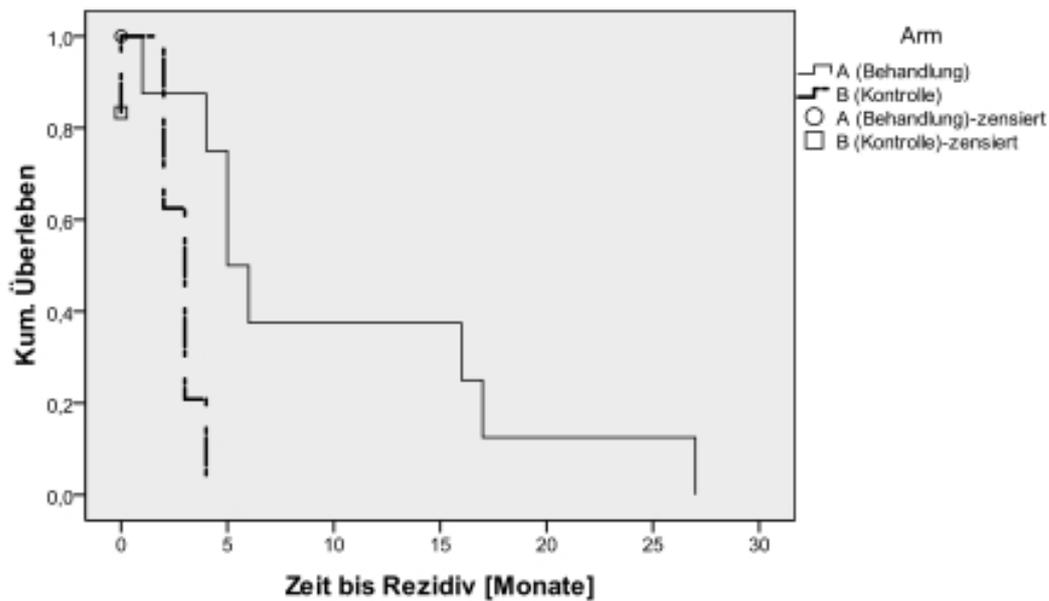


Abbildung 20: Überleben in Tumorstadium 4



#### 4.3.5 Nodus

Von 352 Patienten wiesen 70.5 Prozent befallene Lymphknoten (N1) auf. 28.5 Prozent waren frei von Lymphknotenbefall. Den mit 8 Monaten größten medianen Vorteil im rezidivfreien Überleben gegenüber der Beobachtungsgruppe hatten N0 klassifizierte Patienten (mit Behandlung 17 Monate gegenüber 9 Monaten bei Beobachtung). Bei N1 klassifizierten Patienten sank dieser Vorteil auf 5 Monate (10 Monate medianes Überleben zu 5 Monaten in der Beobachtungsgruppe).

Das mediane rezidivfreie Überleben betrug bei der Gesamtgruppe der Patienten ohne Lymphknotenbefall 13 Monate. Bei N1 betrug es 6 Monate.

Für N0 und N1 zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil unter Gemcitabintherapie:

$$p(N0) = 0.009$$

$$p(N1) < 0.001$$

$$p(N2) = 0.152$$

**Tabelle 27: Nodulus - Zusammenfassung der Fallverarbeitung**

Nodulus	Arm	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
0	A (Behandlung)	51	37	14	27,5%
	B (Kontrolle)	49	43	6	12,2%
	Gesamt	100	80	20	20,0%
1	A (Behandlung)	124	105	19	15,3%
	B (Kontrolle)	124	118	6	4,8%
	Gesamt	248	223	25	10,1%
2	A (Behandlung)	1	1	0	,0%
	B (Kontrolle)	3	3	0	,0%
	Gesamt	4	4	0	,0%
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	<b>352</b>	<b>307</b>	<b>45</b>	<b>12,8%</b>

**Tabelle 28: Nodulus - Mittelwerte und Mediane für die rezidivfreie Überlebenszeit**

Nodulus	Arm	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
0	A (Behandlung)	26,425	3,821	18,935	33,915	17,000	4,270	8,630	25,370
	B (Kontrolle)	15,280	2,346	10,682	19,878	9,000	1,936	5,205	12,795
	Gesamt	20,757	2,279	16,290	25,225	13,000	1,836	9,401	16,599
1	A (Behandlung)	13,194	1,174	10,893	15,495	10,000	,917	8,202	11,798
	B (Kontrolle)	7,786	,745	6,326	9,246	5,000	,498	4,023	5,977
	Gesamt	10,412	,711	9,018	11,806	6,000	,505	5,010	6,990
2	A (Behandlung)	30,000	,000	30,000	30,000	30,000	.	.	.
	B (Kontrolle)	7,333	,667	6,027	8,640	8,000	,000	.	.
	Gesamt	13,000	5,686	1,855	24,145	8,000	,866	6,303	9,697
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	<b>13,320</b>	<b>,854</b>	<b>11,646</b>	<b>14,994</b>	<b>8,000</b>	<b>,784</b>	<b>6,463</b>	<b>9,537</b>

Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 21: Überleben bei N0

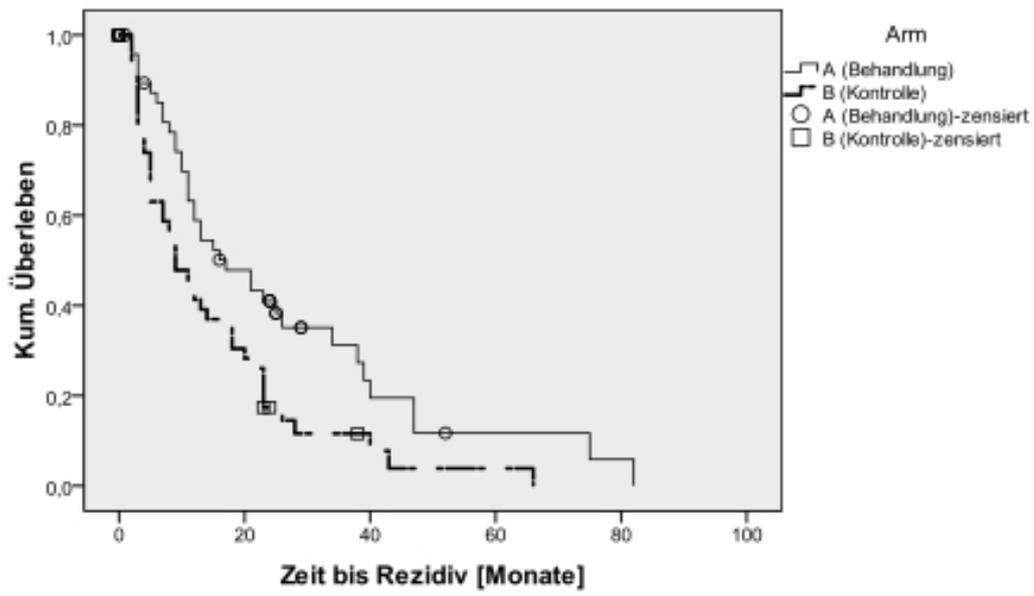


Abbildung 22: Überleben bei N1

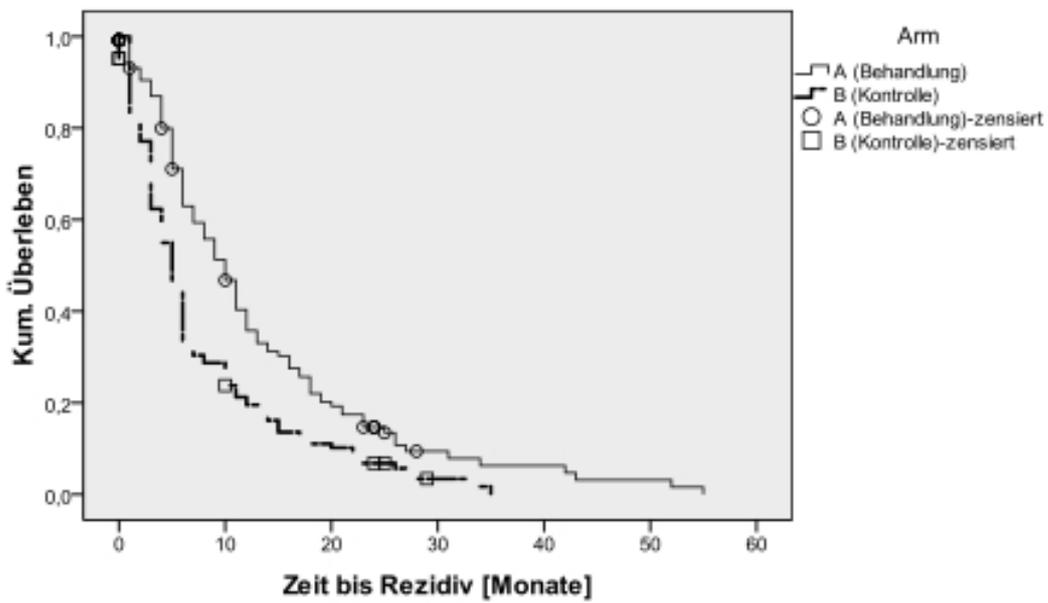
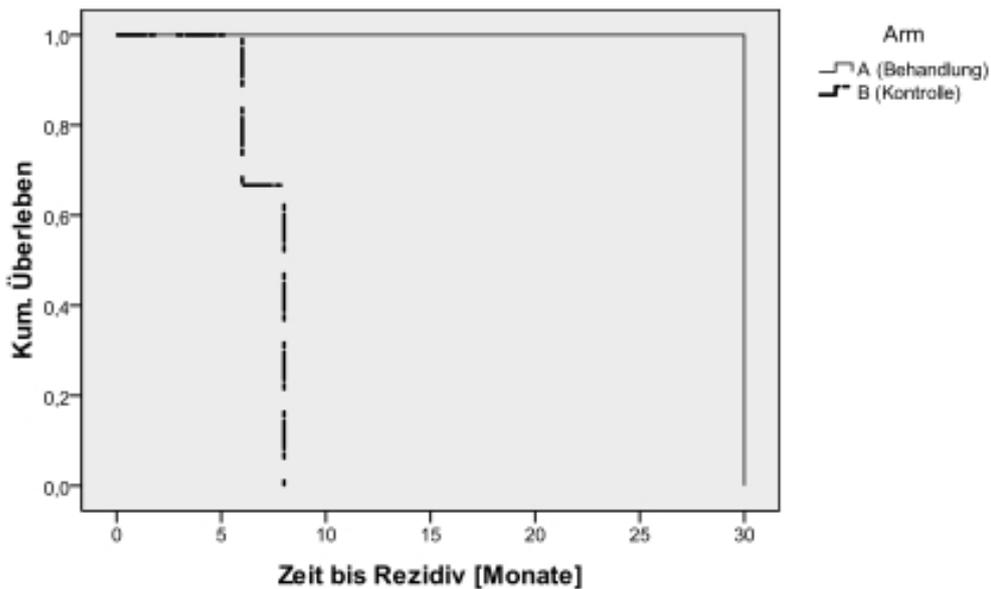


Abbildung 23: Überleben bei N2



#### 4.3.6 Grading

Von 352 Patienten wies der Tumor bei 56.5 Prozent einen Differenzierungsgrad 2 auf. Bei 36.5 Prozent lag Differenzierungsgrad 3 vor. Bei nur 4,3 Prozent lag G1 vor.

Den größten medianen rezidivfreien Überlebensvorteil gegenüber der Beobachtungsgruppe wiesen Patienten im G1-Kollektiv auf (34 Monate zu 6 Monaten), gefolgt von Patienten im G2-Kollektiv (12 Monate zu 6 Monaten). Im G3-Kollektiv betrug der mediane Überlebensvorteil nur noch 3 Monate (7 Monate zu 4 Monaten).

Insgesamt zeigten alle Grade außer G0 in der Gemcitabingruppe signifikant erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber der Kontrollgruppe:

$$p(G0) = 0.246$$

$$p(G1) = 0.004$$

$$p(G2) < 0.001$$

$$p(G3) = 0.004$$

**Tabelle 29: Grading - Zusammenfassung der Fallverarbeitung**

Grading	Arm	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
0	A (Behandlung)	4	3	1	25,0%
	B (Kontrolle)	5	3	2	40,0%
	Gesamt	9	6	3	33,3%
1	A (Behandlung)	9	7	2	22,2%
	B (Kontrolle)	6	6	0	,0%
	Gesamt	15	13	2	13,3%
2	A (Behandlung)	101	74	27	26,7%
	B (Kontrolle)	98	91	7	7,1%
	Gesamt	199	165	34	17,1%
3	A (Behandlung)	62	59	3	4,8%
	B (Kontrolle)	67	64	3	4,5%
	Gesamt	129	123	6	4,7%
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	<b>352</b>	<b>307</b>	<b>45</b>	<b>12,8%</b>

**Tabelle 30: Grading - Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit**

Grading	Arm	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
0	A (Behandlung)	9,250	4,365	,694	17,806	7,000	4,583	,000	15,982
	B (Kontrolle)	15,500	3,437	8,764	22,236	15,000	6,500	2,260	27,740
	Gesamt	12,667	2,804	7,171	18,162	15,000	10,309	,000	35,207
1	A (Behandlung)	33,438	5,258	23,131	43,744	34,000	8,953	16,452	51,548
	B (Kontrolle)	13,000	4,163	4,840	21,160	6,000	5,511	,000	16,802
	Gesamt	24,699	4,306	16,259	33,138	23,000	6,424	10,408	35,592
2	A (Behandlung)	20,657	2,510	15,736	25,577	12,000	1,154	9,738	14,262
	B (Kontrolle)	11,452	1,311	8,882	14,022	6,000	,635	4,756	7,244
	Gesamt	15,666	1,367	12,986	18,346	10,000	,716	8,597	11,403
3	A (Behandlung)	10,894	1,261	8,423	13,365	7,000	,962	5,114	8,886
	B (Kontrolle)	6,531	,880	4,807	8,255	4,000	,808	2,416	5,584
	Gesamt	8,713	,806	7,133	10,294	6,000	,502	5,016	6,984
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	<b>13,320</b>	<b>,854</b>	<b>11,646</b>	<b>14,994</b>	<b>8,000</b>	<b>,784</b>	<b>6,463</b>	<b>9,537</b>

Abbildung 24: Überleben bei G0

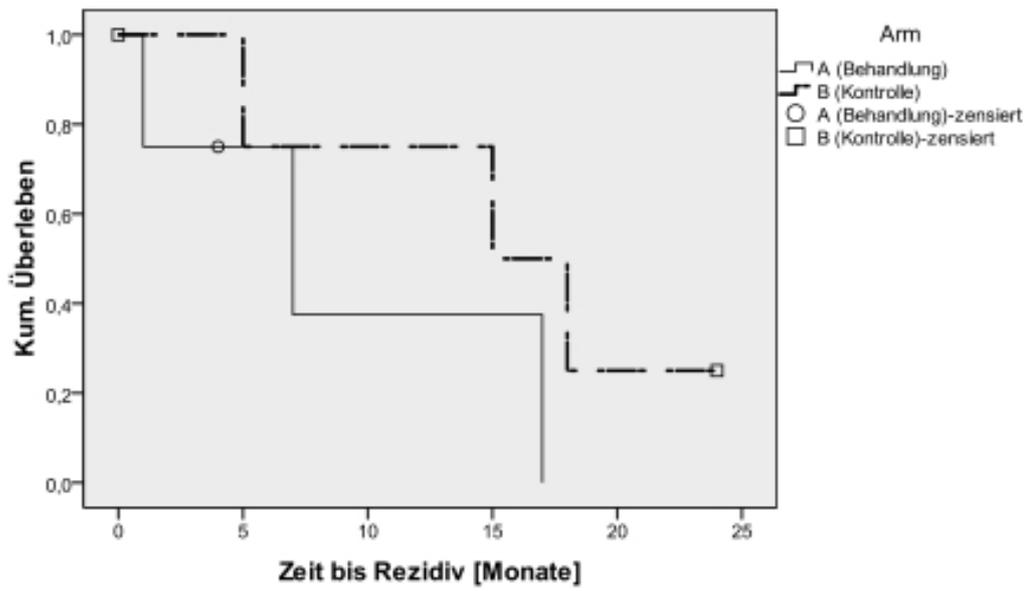


Abbildung 25: Überleben bei G1

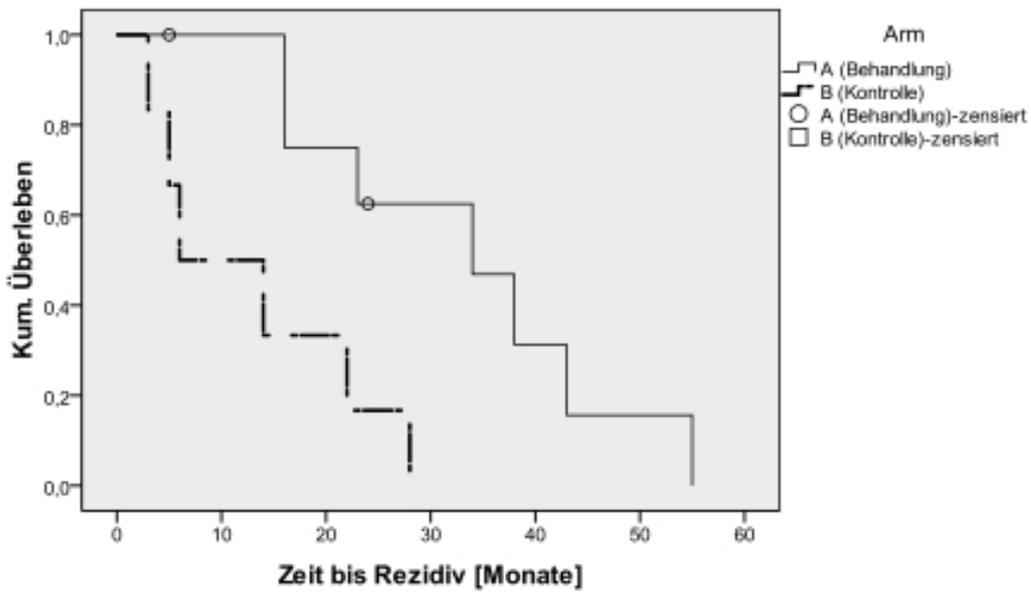


Abbildung 26: Überleben bei G2

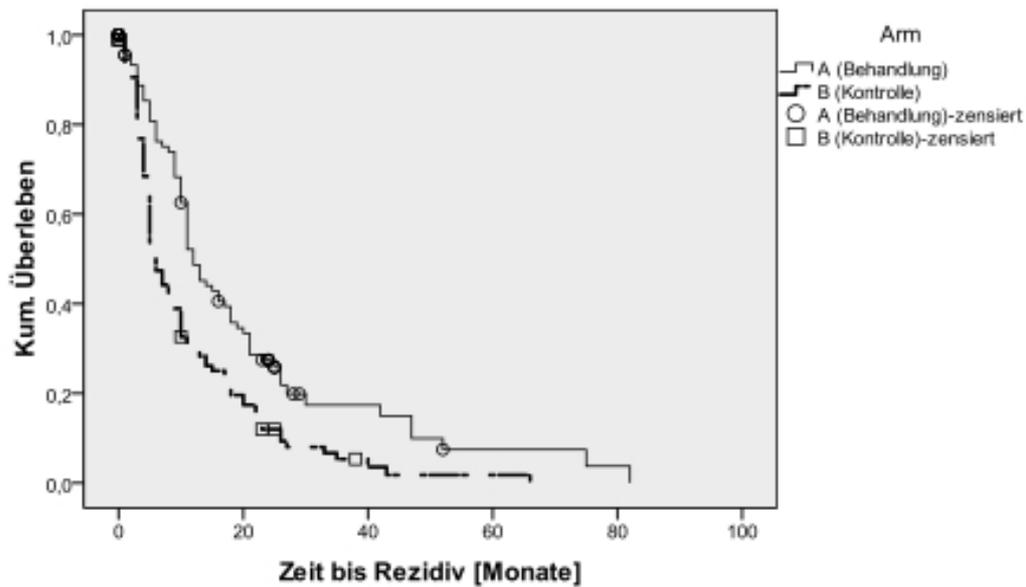
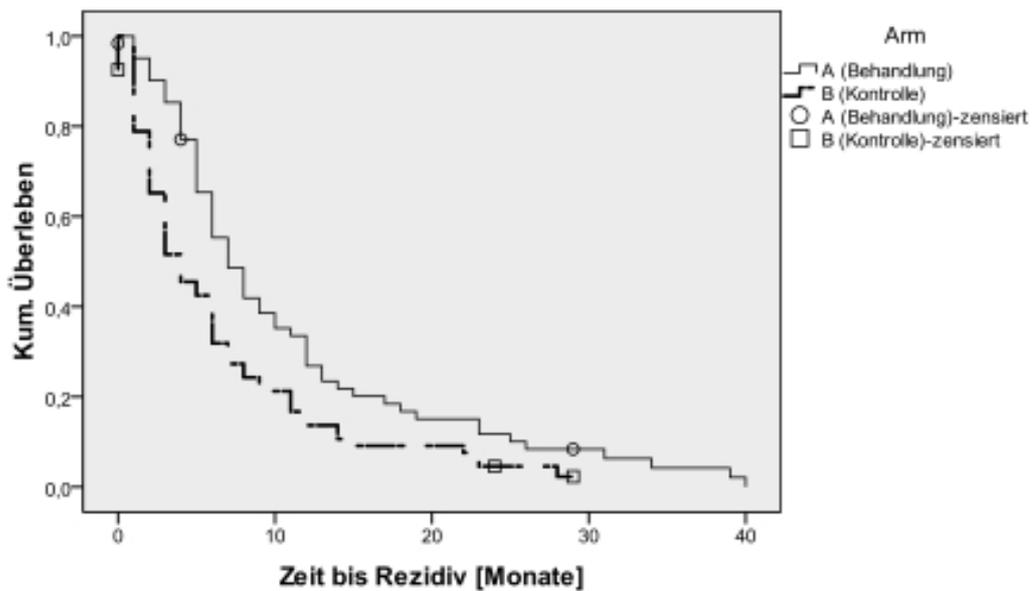


Abbildung 27: Überleben bei G3



### 4.3.7 Residualstatus

Der weitaus größte Teil des ausgewerteten Kollektivs (82 Prozent) wurde R0 reseziert. Bei 18 Prozent blieben mikroskopisch sichtbare Residuen (R1).

Im direkten Vergleich von Behandlungs- und Kontrollgruppe ergab sich, sowohl für R0 als auch für R1, ein signifikanter Überlebensvorteil für die Gemcitabingruppe:

$p(R0) < 0.001$

$p(R1) < 0.001$

**Tabelle 31: Residualstatus - Zusammenfassung der Fallverarbeitung**

R0/R1	Arm	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
R0	A (Behandlung)	142	116	26	18,3%
	B (Kontrolle)	147	138	9	6,1%
	Gesamt	289	254	35	12,1%
R1	A (Behandlung)	34	27	7	20,6%
	B (Kontrolle)	29	26	3	10,3%
	Gesamt	63	53	10	15,9%
Gesamt	Gesamt	352	307	45	12,8%

**Tabelle 32: Residualstatus - Mittelwerte und Mediane für die rezidivfreie Überlebenszeit**

R0/R1	Arm	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
R0	A (Behandlung)	17,180	1,727	13,794	20,566	11,000	,839	9,355	12,645
	B (Kontrolle)	10,495	,980	8,574	12,415	6,000	,619	4,787	7,213
	Gesamt	13,624	,975	11,714	15,534	9,000	,801	7,431	10,569
R1	A (Behandlung)	17,187	2,652	11,990	22,384	12,000	3,588	4,968	19,032
	B (Kontrolle)	6,053	1,388	3,332	8,774	5,000	,455	4,108	5,892
	Gesamt	11,967	1,736	8,564	15,369	6,000	,528	4,965	7,035
Gesamt	Gesamt	13,320	,854	11,646	14,994	8,000	,784	6,463	9,537

Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist

Abbildung 28: Überleben nach R0-Resektion

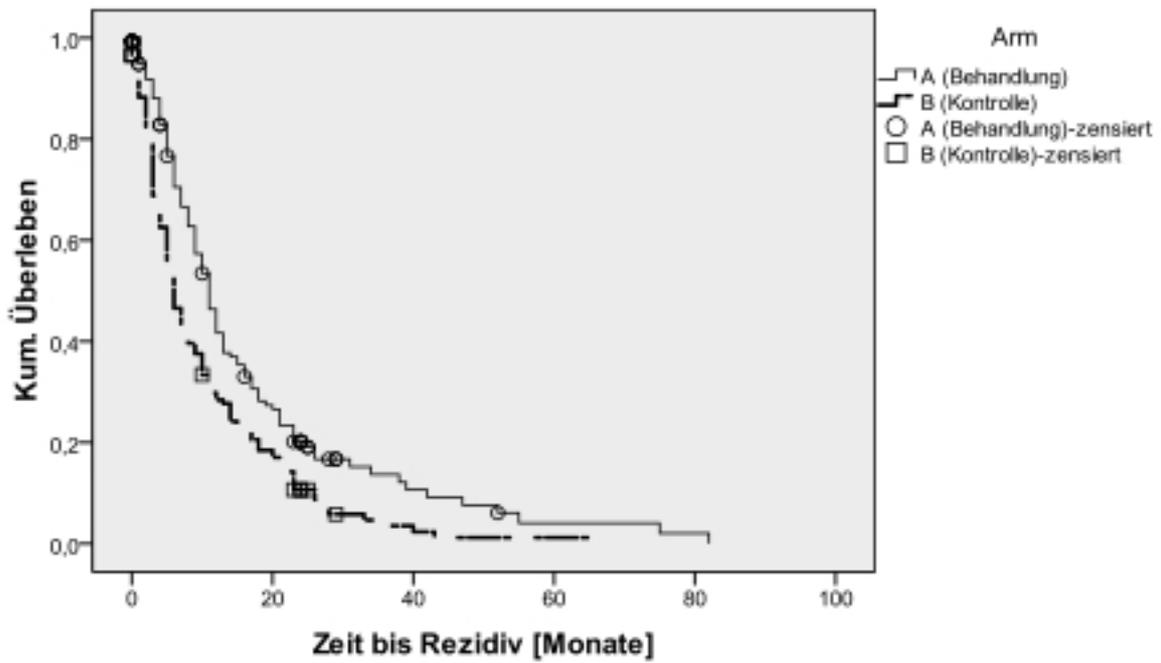
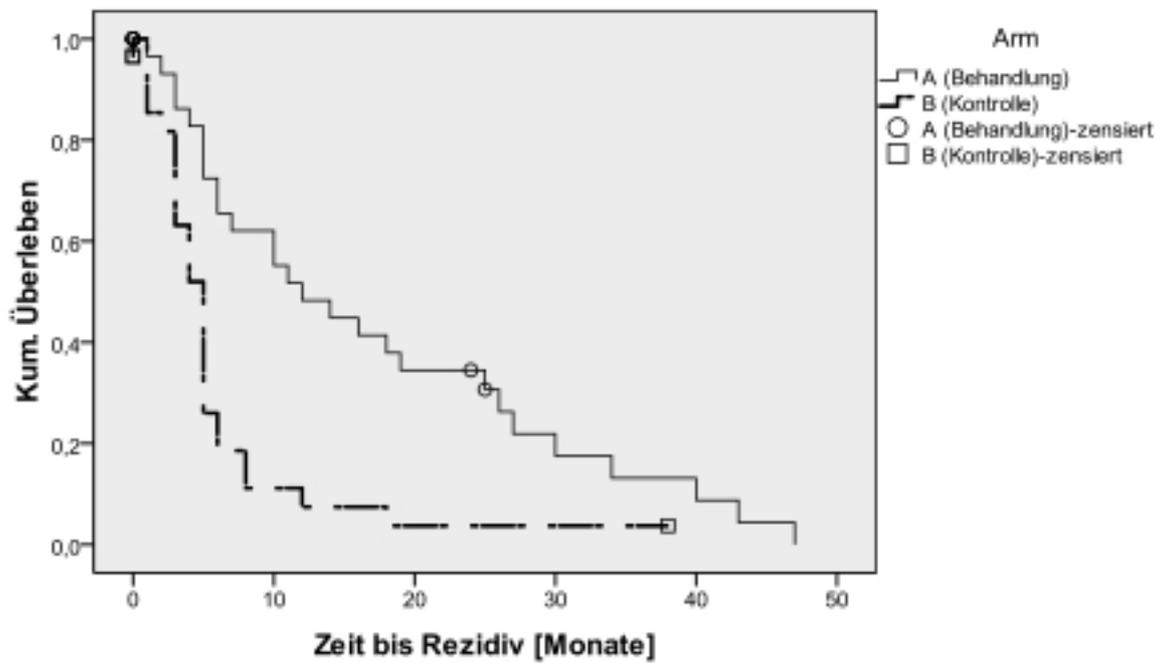


Abbildung 29: Überleben nach R1-Resektion



### 4.3.8 Tumormarker

Bei den Tumormarkern CA 19-9 und CEA wurde der Median als Grenzwert festgelegt. Dieser entsprach beim CA 19-9 dem Wert 18 und beim CEA dem Wert 1.

#### CA 19-9

In beiden Gruppen lag der MRÜV der Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe, mit jeweils  $p = 0.001$ , bei 6 Monaten. Allerdings lag das rezidivfreie Gesamtüberleben in der Gruppe bis 18 mit 9 Monaten einen Monat höher als im Gegenkollektiv.

**Tabelle 33: CA 19-9 Zusammenfassung der Fallverarbeitung**

CA 19-9 Median Split	Arm	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
bis 18 (Median)	A (Behandlung)	78	65	13	16,7%
	B (Kontrolle)	82	76	6	7,3%
	Gesamt	160	141	19	11,9%
über 18 (Median)	A (Behandlung)	76	63	13	17,1%
	B (Kontrolle)	71	67	4	5,6%
	Gesamt	147	130	17	11,6%
Gesamt	Gesamt	307	271	36	11,7%

Tabelle 34: CA 19-9 Mittelwerte und Mediane

CA 19-9	MedianSplit	Arm	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
			Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
					Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
bis 18 (Median)	A (Behandlung)	19,229	2,431	14,465	23,993	11,000	1,396	8,263	13,737	
	B (Kontrolle)	10,745	1,252	8,290	13,199	5,000	,500	4,020	5,980	
	Gesamt	14,858	1,402	12,110	17,607	9,000	1,126	6,793	11,207	
über 18 (Median)	A (Behandlung)	15,956	1,702	12,621	19,291	12,000	1,366	9,323	14,677	
	B (Kontrolle)	9,221	1,375	6,527	11,916	6,000	,575	4,872	7,128	
	Gesamt	12,739	1,169	10,448	15,031	8,000	,858	6,318	9,682	
Gesamt	Gesamt	13,883	,933	12,055	15,711	9,000	,893	7,251	10,749	

Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 30: CA 19-9 bis 18

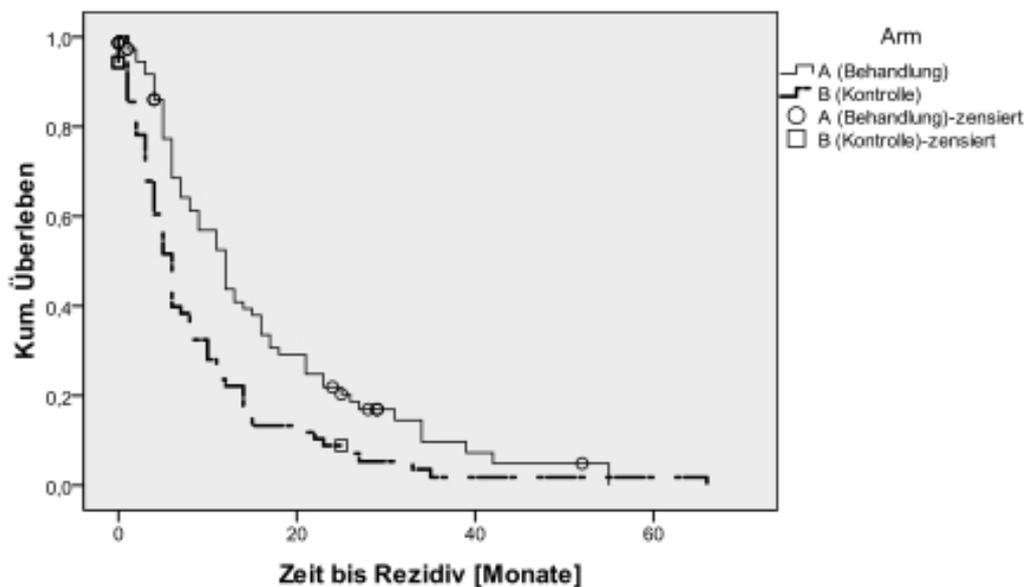
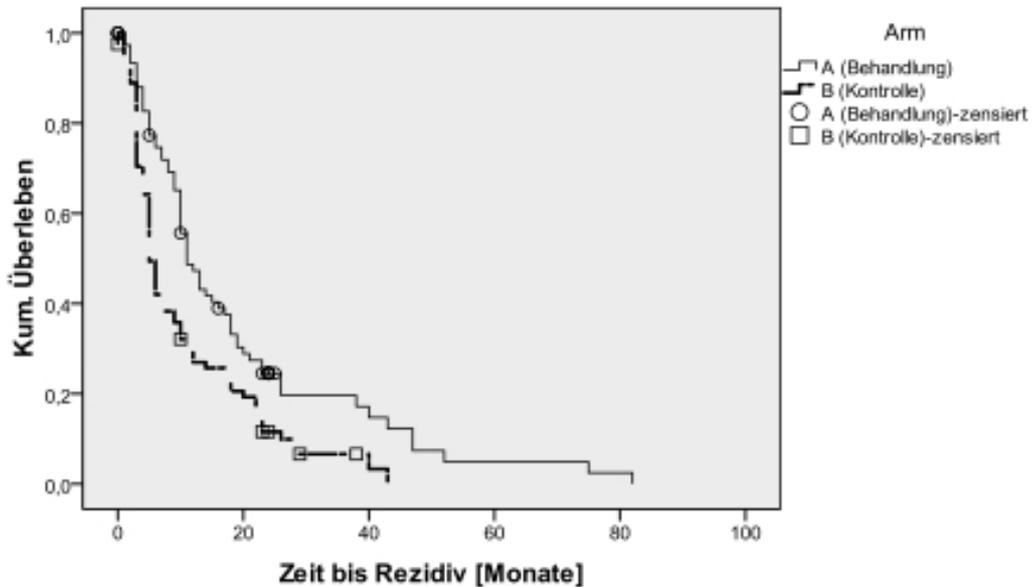


Abbildung 31: CA 19-9 über 18



CEA

Hier betrug der MRÜV der Behandlungsgruppe im Kollektiv bis zum Median 5 Monate gegenüber der Kontrollgruppe. Im Kollektiv mit den CEA-Werten über dem Median, betrug der MRÜV hingegen 7 Monate. Sowohl beim rezidivfreien Gesamtüberleben als auch beim rezidivfreien Überleben der Kontrollgruppen allein lag der Überlebensvorteil in der Gruppe mit den höheren CEA-Werten je einen Monat höher als im Gegenkollektiv. Bei beiden Kollektiven war der MRÜV bei Behandlung signifikant.

CEA bis 1  $p = 0.011$ , CEA über 1  $p = 0.002$

Tabelle 35: CEA Zusammenfassung der Fallverarbeitung

CEA MedianSplit	Arm	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
bis 1 (Median)	A (Behandlung)	78	65	13	16,7%
	B (Kontrolle)	75	68	7	9,3%
	Gesamt	153	133	20	13,1%
über 1 (Median)	A (Behandlung)	54	46	8	14,8%
	B (Kontrolle)	60	57	3	5,0%
	Gesamt	114	103	11	9,6%
Gesamt	Gesamt	267	236	31	11,6%

Tabelle 36: CEA Mittelwerte und Mediane

CEA	Median	Split	Arm	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
				Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
						Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
bis 1	(Median)		A (Be- handlung)	16,151	2,119	11,997	20,304	11,000	1,381	8,294	13,706
			B (Kontrol- le)	9,878	1,271	7,388	12,368	6,000	,554	4,914	7,086
			Gesamt	13,071	1,306	10,511	15,631	7,000	,922	5,192	8,808
über 1	(Median)		A (Be- handlung)	19,173	2,599	14,079	24,266	12,000	1,954	8,170	15,830
			B (Kontrol- le)	10,569	1,710	7,218	13,920	5,000	,547	3,927	6,073
			Gesamt	14,564	1,558	11,510	17,618	8,000	1,244	5,562	10,438
Gesamt			Gesamt	13,704	,989	11,764	15,643	8,000	,744	6,542	9,458

Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 32: Überleben bei CEA bis 1

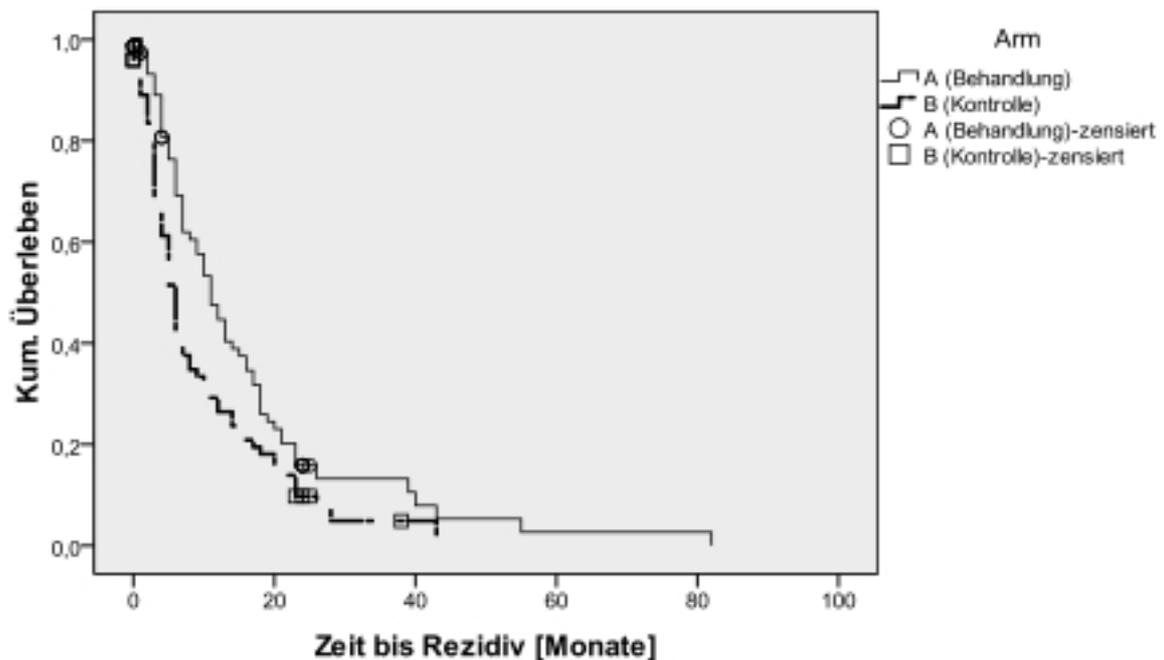
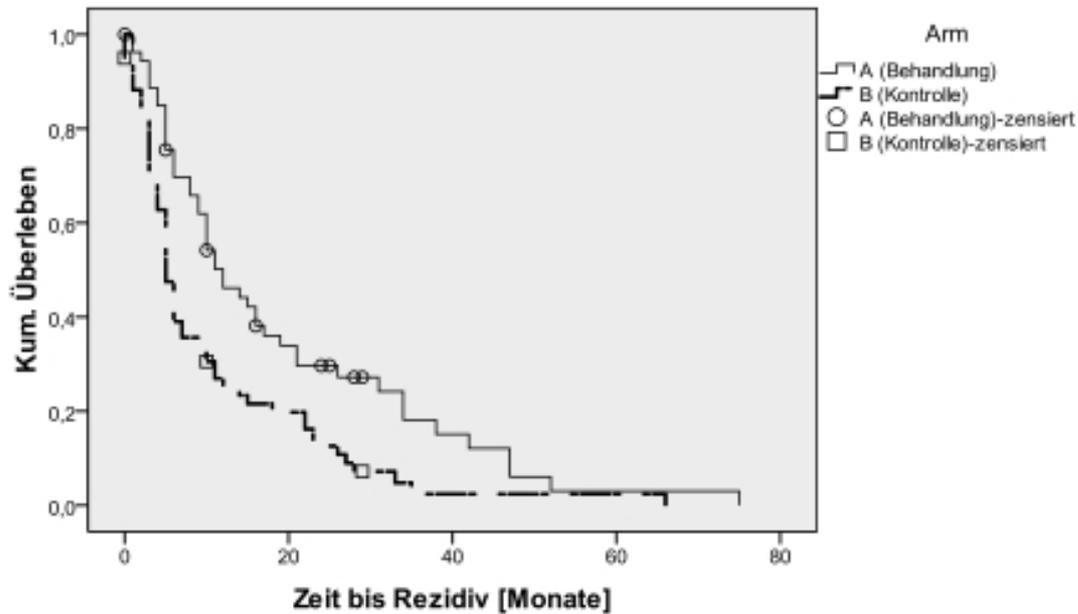


Abbildung 33: Überleben bei CEA über 1



### 4.3.9 Karnofsky-Index

Beim Karnofsky-Index (KI) handelt es sich um eine Skala zur Beurteilung von Beschwerden, Selbstversorgung sowie Aktivität von Patienten mit malignen Tumorleiden.

Tabelle 37: Karnofsky-Index, Karnofsky et al. 1948

Prozent	Numerisch	
100 %	0	= normal, keine Beschwerden oder Krankheitszeichen
90 %	1	= geringfügige Symptome, normale Lebensführung möglich
80 %	2	= Symptome, die normales Leben mit Anstrengung zulassen
70 %	3	= Selbstversorgung noch möglich
60 %	4	= Selbstversorgung mit gelegentlicher Hilfe noch möglich
50 %	5	= auf häufige Hilfe angewiesen
40 %	6	= behindert und pflegebedürftig, noch nicht hospitalisiert
30 %	7	= schwer behindert, Hospitalisation erforderlich
20 %	8	= schwer krank, stationäre Behandlung
10 %	9	= moribund, sterbend
0 %	10	= Tod

In diese Auswertung flossen 296 Patienten ein, davon 55.7 Prozent mit einem KI von bis zu 80 Prozent und 44.3 Prozent mit einem KI von über 80 Prozent.

Im direkten Vergleich der Beobachtungsgruppen beider Kollektive bestanden nur geringfügige Unterschiede im medianen rezidivfreien Überleben. In den Therapiegruppen profitierte das Kollektiv mit höherem KI leicht gegenüber der Gruppe mit niedrigerem KI (medianes rezidivfreies Überleben 12 Monate zu 11 Monaten). Bezüglich des MRÜV bei Behandlung gegenüber Beobachtung zeigte sich das Kollektiv mit KI über 80 abermals leicht überlegen (6 Monate zu 5 Monaten).

Beim rezidivfreien Gesamtüberleben lag die mediane Überlebenszeit beim Gesamtkollektiv mit KI-Index über 80 drei Monate über der des Gegenkollektivs (11 Monate zu 8 Monaten).

Für beide Kollektive bestand ein signifikanter Überlebensvorteil der Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe:

$p(\text{bis } 80) < 0.001$

$p(\text{über } 80) = 0.016$

**Tabelle 38: Karnofsky-Index - Zusammenfassung der Fallverarbeitung**

Karnofsky- Index (Klassiert)	Arm	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
bis 80	A (Behandlung)	76	63	13	17.1%
	B (Kontrolle)	89	81	8	9.0%
	Gesamt	165	144	21	12.7%
über 80	A (Behandlung)	76	64	12	15.8%
	B (Kontrolle)	55	53	2	3.6%
	Gesamt	131	117	14	10.7%
Gesamt	Gesamt	296	261	35	11,8%

**Tabelle 39: KI bis 80 - Mittelwerte und Mediane**

Arm	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
A (Behandlung)	18,065	2,423	13,316	22,815	11,000	1,388	8,280	13,720
B (Kontrolle)	9,657	1,346	7,019	12,296	6,000	,531	4,959	7,041
Gesamt	13,438	1,351	10,791	16,086	8,000	,801	6,431	9,569

Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

**Tabelle 40: KI über 80 - Mittelwerte und Mediane**

Arm	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
A (Behandlung)	16,606	1,944	12,795	20,417	12,000	,739	10,552	13,448
B (Kontrolle)	11,067	1,510	8,107	14,027	6,000	,926	4,186	7,814
Gesamt	14,206	1,294	11,671	16,742	11,000	1,569	7,925	14,075

Abbildung 34: Überleben bei Karnofsky-Index bis 80 Prozent

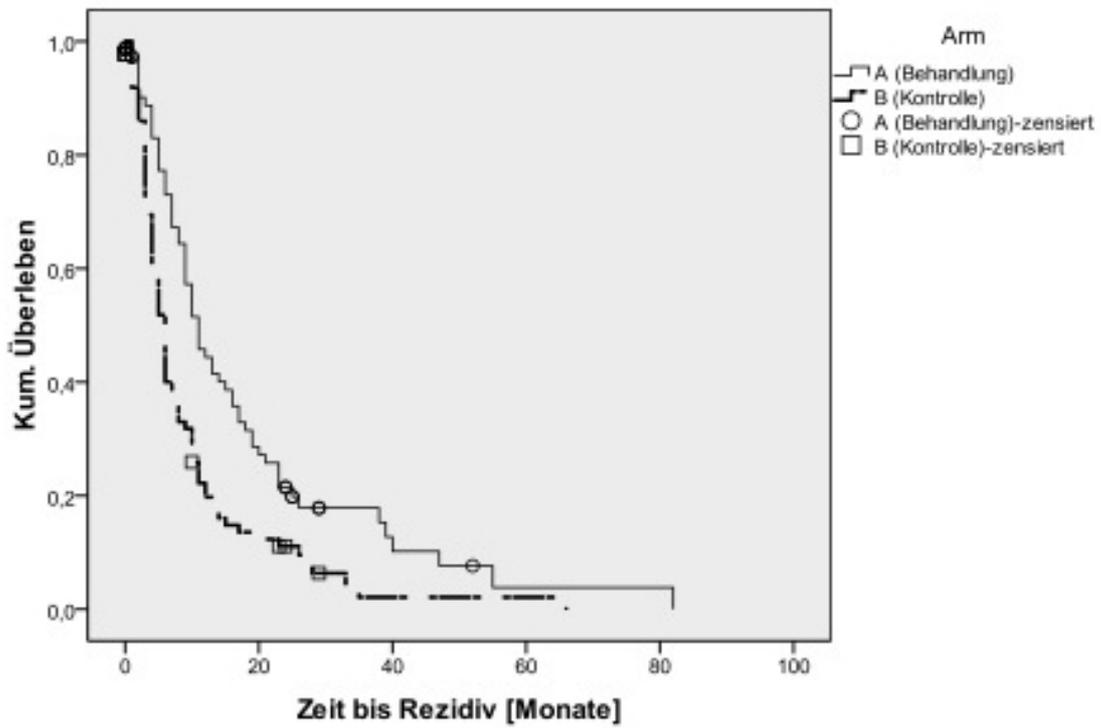
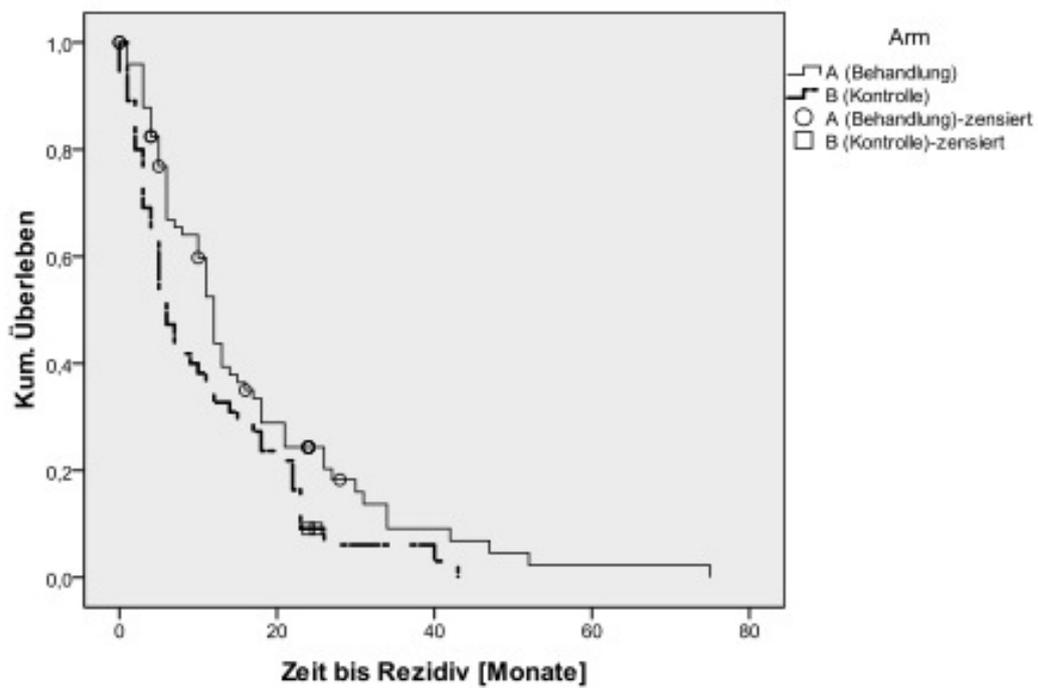


Abbildung 35: Überleben bei Karnofsky-Index über 80 Prozent



### 4.3.10 Behandlungszentrum

In dieser Auswertung wurde geprüft, ob für das Patientenkollektiv, welches im größten Zentrum behandelt wurde, Unterschiede für das Überleben gegenüber Patienten bestehen, die in kleineren Zentren behandelt wurden.

Von 352 Patienten wurden 27.5 Prozent in einem Zentrum behandelt. 72.5 Prozent wurden in kleineren Anteilen an anderen Zentren in Deutschland und Österreich behandelt.

Die medianen rezidivfreien Überlebenszeiten in den Behandlungs- und Kontrollgruppen beider Kollektive wichen nicht nennenswert voneinander ab. Für das Kollektiv des großen Zentrums bestand allerdings in der Behandlungsgruppe ein MRÜV von 7 Monaten gegenüber der Kontrollgruppe (12 Monate zu 5 Monaten). Im Vergleichskollektiv beträgt dieser Vorteil nur 5 Monate (11 Monate zu 6 Monaten). Das rezidivfreie Gesamtgruppenüberleben liegt mit medianen 7 Monaten im Kollektiv des großen Zentrums hingegen einen Monat niedriger als im Vergleichskollektiv.

Bei beiden Kollektiven bestand für Patienten in der Behandlungsgruppe ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der Beobachtungsgruppe:

$p(\text{Patient aus großem Zentrum}) = 0.002$

$p(\text{Vergleichskollektiv}) < 0.001$

**Tabelle 41: Behandlungszentrum - Zusammenfassung der Fallverarbeitung**

Virchow Patient	Arm	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
kein Virchow-Patient	A (Behandlung)	130	105	25	19,2%
	B (Kontrolle)	125	115	10	8,0%
	Gesamt	255	220	35	13,7%
Virchow-Patient	A (Behandlung)	46	38	8	17,4%
	B (Kontrolle)	51	49	2	3,9%
	Gesamt	97	87	10	10,3%
Gesamt	Gesamt	352	307	45	12,8%

**Tabelle 42: Behandlungszentrum - Mittelwerte und Mediane für die rezidivfreie Überlebenszeit**

Virchow Patient	Arm	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
kein Virchow-Patient	A (Behandlung)	16,497	1,666	13,232	19,761	11,000	,887	9,261	12,739
	B (Kontrolle)	10,247	1,153	7,987	12,507	6,000	,517	4,986	7,014
	Gesamt	13,354	1,024	11,347	15,360	8,000	,828	6,377	9,623
Virchow-Patient	A (Behandlung)	17,937	2,808	12,433	23,441	12,000	1,910	8,256	15,744
	B (Kontrolle)	9,037	1,260	6,566	11,507	5,000	,648	3,730	6,270
	Gesamt	13,100	1,528	10,106	16,094	7,000	1,362	4,331	9,669
Gesamt	Gesamt	13,320	,854	11,646	14,994	8,000	,784	6,463	9,537

Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

**Tabelle 43: Überleben im Zentrums-Kollektiv**

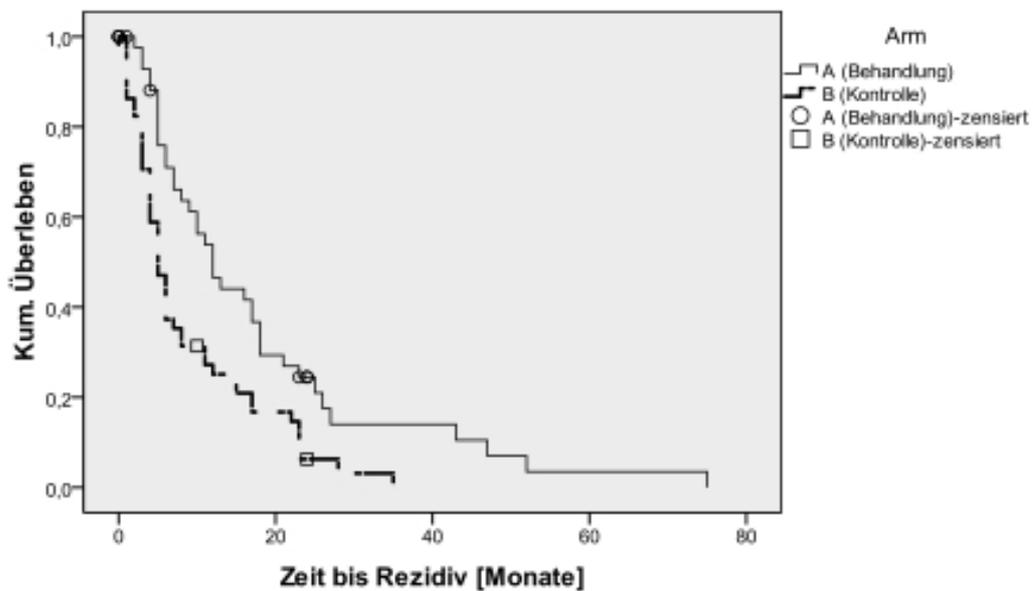
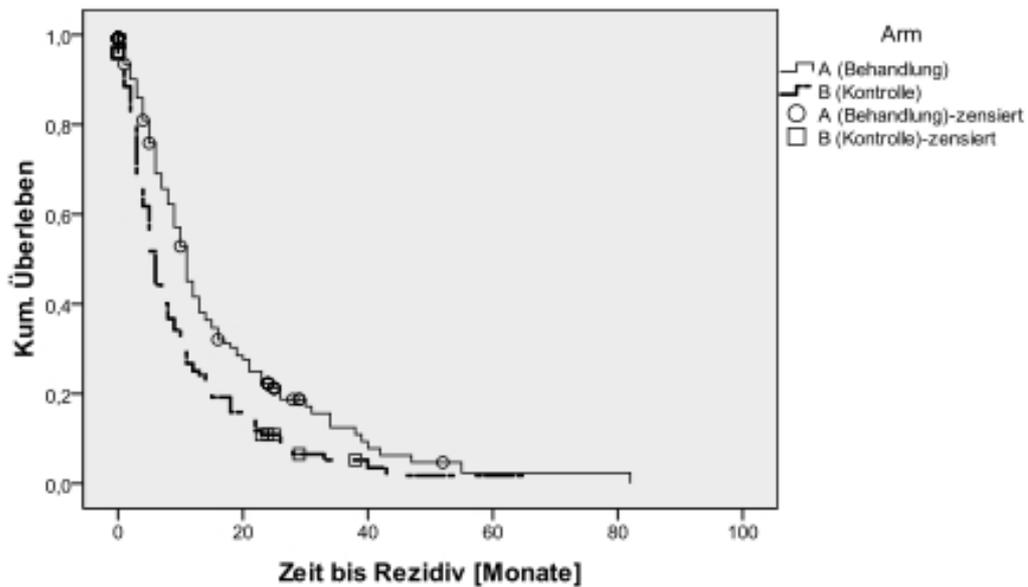


Tabelle 44: Überleben bei Patienten anderer Behandlungszentren



## 5 Ergebnisse II: Prognoseanalyse der Kollektive

### 5.1 Prognosevergleich der Gesamt,- Behandlungs,- und Kontrollgruppen

In diesem Teil der Ergebnisse erfolgt die Auswertung der einzelnen Merkmale bezüglich ihres prognostischen Wertes. Die unabhängige Untersuchung des Gesamtkollektivs sowie der Behandlungs- und Kontrollgruppe hinsichtlich signifikanter prognostischer Unterschiede zwischen den Merkmalen ermöglicht ein Urteil darüber, inwiefern diese Merkmale mit oder ohne eine adjuvante Therapie prognostische Relevanz besitzen.

### 5.1.1 Geschlecht

In der Beobachtungsgruppe zeigte sich beim medianen rezidivfreien Überleben (6 Monate zu 5 Monaten) mit  $p = 0.923$  kein nennenswerter Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Insgesamt ergab sich für das Gesamtkollektiv und das Kontrollkollektiv kein signifikanter prognostischer Vorteil für eines der Geschlechter. Anders verhielt es sich hiermit jedoch in der Behandlungsgruppe. Mit  $p = 0.046$  zeigte sich das mediane rezidivfreie Überleben der Männer unter adjuvanter Therapie signifikant länger als das der Frauen (siehe auch *Abschnitt 4.3.2, Tabelle 21*).

**Tabelle 45: Gesamtkollektiv Geschlecht**

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,464	1	0,116

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Geschlecht.

**Tabelle 46: Behandlungsgruppe Geschlecht**

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,984	1	<b>0,046</b>

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Geschlecht.

a. Arm = A (Behandlung)

**Tabelle 47: Kontrollgruppe Geschlecht**

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,009	1	0,923

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Geschlecht.

a. Arm = B (Kontrolle)

## 5.1.2 Alter

Bezüglich des Alters zeigte sich weder im Gesamtkollektiv noch in der Kontrollgruppe ein signifikanter Überlebensvorteil zwischen den verschiedenen Altersgruppen. In der Behandlungsgruppe hingegen zeigte sich mit  $p = 0.006$  für die Gruppe der 51 bis 60-Jährigen ein stark signifikanter Vorteil im RÜ gegenüber den über 71-Jährigen. Um die Fallzahl und somit die Aussagekraft der Auswertung zu erhöhen, erfolgte in diesem Abschnitt der Ergebnisse eine Zusammenlegung der Gruppe der bis 40-Jährigen mit der Gruppe der 41 bis 50-Jährigen.

**Tabelle 48: Gesamtkollektiv Alter**

		unter 50 Jahre		51 - 60 Jahre		61 - 70 Jahre		71+ Jahre	
Alter bei Randomisierung		Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	unter 50 Jahre			1,358	0,244	,488	0,485	,357	0,550
	51 - 60 Jahre	1,358	0,244			,018	0,893	3,737	0,053
	61 - 70 Jahre	,488	0,485	,018	0,893			2,741	0,098
	71+ Jahre	,357	0,550	3,737	0,053	2,741	0,098		

**Tabelle 49: Behandlungsgruppe Alter**

		unter 50 Jahre		51 - 60 Jahre		61 - 70 Jahre		71+ Jahre	
Alter bei Randomisierung		Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	unter 50 Jahre			1,786	,181	,122	,727	1,157	0,282
	51 - 60 Jahre	1,786	,181			,218	,640	7,656	0,006
	61 - 70 Jahre	,122	,727	,218	,640			3,608	0,058
	71+ Jahre	1,157	,282	7,656	<b>,006</b>	3,608	,058		

a. Arm = A (Behandlung)

**Tabelle 50: Kontrollgruppe Alter**

		unter 50 Jahre		51 - 60 Jahre		61 - 70 Jahre		71+ Jahre	
Alter bei Randomisierung		Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	unter 50 Jahre			,011	,916	,213	,644	,064	,800
	51 - 60 Jahre	,011	,916			,366	,545	,005	,941
	61 - 70 Jahre	,213	,644	,366	,545			,093	,760
	71+ Jahre	,064	,800	,005	,941	,093	,760		

a. Arm = B (Kontrolle)

### 5.1.3 Tumor

Bezüglich der Tumorausdehnung zeigte sich im Gesamtkollektiv eine signifikant bessere Prognose bei T1 gegenüber T3 ( $p = 0.015$ ) und T1 gegenüber T4 ( $p = 0.001$ ) sowie bei T2 gegenüber T4 ( $p = 0.040$ ). Im Kontrollkollektiv bestand Signifikanz für die gleichen Gruppen wie im Gesamtkollektiv sowie mit  $p = 0.003$  zusätzlich für T3 gegenüber T4. Hingegen in der Behandlungsgruppe zeigte sich mit  $p = 0.036$  ein signifikanter prognostischer Unterschied lediglich noch für T1 gegenüber T4.

**Tabelle 51: Gesamtkollektiv Tumor**

		1		2		3		4	
Tumor		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1			1,954	,162	5,873	,015	10,223	,001
	2	1,954	,162			1,346	,246	4,232	,040
	3	5,873	<b>,015</b>	1,346	,246			3,780	,052
	4	10,223	<b>,001</b>	4,232	<b>,040</b>	3,780	,052		

**Tabelle 52: Behandlungsgruppe Tumor**

Tumor	1		2		3		4	
	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox) 1			1,195	,274	2,862	,091	4,410	,036
2	1,195	,274			1,151	,283	2,228	,136
3	2,862	,091	1,151	,283			1,707	,191
4	4,410	<b>,036</b>	2,228	,136	1,707	,191		

a. Arm = A (Behandlung)

**Tabelle 53: Kontrollgruppe Tumor**

Tumor	1		2		3		4	
	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox) 1			2,101	,147	3,941	,047	12,363	,000
2	2,101	,147			,189	,663	6,512	,011
3	3,941	<b>,047</b>	,189	,663			8,825	,003
4	12,363	<b>,000</b>	6,512	<b>,011</b>	8,825	<b>,003</b>		

a. Arm = B (Kontrolle)

## 5.1.4 Nodulus

Bezüglich der Lymphknotenmetastasierung bestand in allen drei Kollektiven ein signifikanter prognostischer Vorteil für N0 gegenüber N1, nicht jedoch für N0 gegenüber N2.

**Tabelle 54: Gesamtkollektiv Nodulus**

Nodulus	0		1		2	
	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox) 0			25,513	,000	,822	,365
1	25,513	<b>,000</b>			,233	,629
2	,822	,365	,233	,629		

**Tabelle 55: Behandlungsgruppe Nodulus**

	0		1		2	
	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)						
0			14,258	,000		,005 ,941
1	14,258	<b>,000</b>				,812 ,368
2		,005 ,941		,812 ,368		

a. Arm = A (Behandlung)

**Tabelle 56: Kontrollgruppe Nodulus**

	0		1		2	
	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)						
0			12,090	,001	1,146	,284
1	12,090	<b>,001</b>				,035 ,853
2		1,146 ,284		,035 ,853		

a. Arm = B (Kontrolle)

### 5.1.5 Grading

Bei der Analyse des Differenzierungsgrades des Tumors als Prognosefaktor zeigte sich in der Gesamtgruppe ein stark signifikanter Vorteil von G1 gegenüber G3 sowie G2 gegenüber G3. In der Kontrollgruppe zeigte sich lediglich für G2 gegenüber G3 Signifikanz. In der Behandlungsgruppe war die Prognose von G0 gegenüber G1, von G1 gegenüber G3 sowie von G2 gegenüber G3 signifikant besser.

**Tabelle 57: Gesamtkollektiv Grading**

	0		1		2		3	
	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)								
0			2,262	,133		,007 ,931	1,847	,174
1	2,262	,133				3,213 ,073	15,109	,000
2		,007 ,931		3,213 ,073			19,546	,000
3		1,847 ,174		15,109 <b>,000</b>		19,546 <b>,000</b>		

**Tabelle 58: Behandlungsgruppe Grading**

	0		1		2		3	
	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox) 0			6,771	,009	1,841	,175	,059	,808
1	6,771	<b>,009</b>			2,536	,111	13,245	,000
2	1,841	,175	2,536	,111			13,086	,000
3	,059	,808	13,245	<b>,000</b>	13,086	<b>,000</b>		

a. Arm = A (Behandlung)

**Tabelle 59: Kontrollgruppe Grading**

	0		1		2		3	
	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox) 0			,225	,635	1,186	,276	3,588	,058
1	,225	,635			,147	,701	2,006	,157
2	1,186	,276	,147	,701			8,683	,003
3	3,588	,058	2,006	,157	8,683	<b>,003</b>		

a. Arm = B (Kontrolle)

## 5.1.6 Residualstatus

Bezüglich des Residualstatus zeigten sich weder im Gesamtkollektiv noch in der Behandlungsgruppe signifikante prognostische Unterschiede zwischen R0 und R1. Lediglich in der Kontrollgruppe zeigte sich mit  $p = 0.032$  ein signifikant längeres RÜ von R0 gegenüber R1.

**Tabelle 60: Gesamtkollektiv Residualstatus**

	R0		R1	
	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox) R0			,431	,512
R1	,431	,512		

**Tabelle 61: Behandlungsgruppe Residualstatus**

		R0		R1	
R0/R1		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	R0			,087	,768
	R1	,087	,768		

**Tabelle 62: Kontrollgruppe Residualstatus**

		R0	R1
R0/R1		Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	R0	4,589	,032

## 5.1.7 Karnofsky-Index

Bei der Analyse des Karnofsky-Index als prognostischer Faktor zeigte sich in keinem der drei Kollektive ein signifikanter prognostischer Vorteil für eine der beiden Gruppen.

**Tabelle 63: Gesamtkollektiv Karnofsky-Index**

		bis einschließlich 80		über 80	
Karnofsky-Index(Klassiert)		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	bis einschließlich 80			,634	,426
	über 80	,634	,426		

**Tabelle 64: Behandlungsgruppe Karnofsky-Index**

		bis einschließlich 80		über 80	
Karnofsky-Index(Klassiert)		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	bis einschließlich 80			,036	,849
	über 80	,036	,849		

a. Arm = A (Behandlung)

**Tabelle 65: Kontrollgruppe Karnofsky-Index**

	Karnofsky- Index(Klassiert)	bis einschließlich 80		über 80	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	bis einschließlich 80			,464	,496
	über 80	,464	,496		

a. Arm = B (Kontrolle)

## 5.1.8 Behandlungszentrum

Beim Behandlungszentrum zeigte sich bezüglich der Prognose in keinem der drei Kollektive ein signifikanter Vorteil für eine der beiden Gruppen.

**Tabelle 66: Gesamtkollektiv Behandlungszentrum**

	Virchow Patient	kein Virchow-Patient		Virchow-Patient	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	kein Virchow-Patient			,005	,941
	Virchow-Patient	,005	,941		

**Tabelle 67: Behandlungsgruppe Behandlungszentrum**

	Virchow Patient	kein Virchow-Patient		Virchow-Patient	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	kein Virchow-Patient			,215	,643
	Virchow-Patient	,215	,643		

a. Arm = A (Behandlung)

**Tabelle 68: Kontrollgruppe Behandlungszentrum**

	Virchow Patient	kein Virchow-Patient		Virchow-Patient	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	kein Virchow-Patient			,205	,650
	Virchow-Patient	,205	,650		

a. Arm = B (Kontrolle)

## **6            Diskussion**

### **6.1          Methodenkritik**

Die Ergebnisse der CONKO-001-Studie zeigen, dass Patienten mit operiertem Pankreaskarzinom von einer adjuvanten Gemcitabintherapie profitieren. Bei einem medianen rezidivfreien Überleben von 11 Monaten gegenüber 6 Monaten in der Beobachtungsgruppe lag mit  $p < 0.0001$  ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen. In der Profitanalyse wurde untersucht, ob und inwiefern der signifikante Unterschied zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe des Gesamtkollektivs auch in Abhängigkeit von Parametern wie Geschlecht, Alter, etc. bestand. Zu diesem Zwecke erfolgte ein Vergleich von Behandlungs- und Kontrollgruppe jeweils innerhalb eines spezifischen Merkmales (z.B. männliches Geschlecht). Dies ermöglichte lediglich eine Aussage darüber, ob bspw. Männer für sich genommen, oder etwa das Alterskollektiv der bis zu 40-Jährigen für sich genommen, von einer Behandlung mit Gemcitabin profitierten. Ein merkmalsübergreifender Vergleich von bspw. Männern gegenüber Frauen, welche sich jeweils in der Behandlungs- oder Kontrollgruppe befunden hatten, war hier hingegen nur indirekt und unzureichend möglich – etwa durch den Vergleich der rezidivfreien Lebensmonate in den jeweiligen Kollektiven. Eine entsprechende Prüfung erfolgte daher im zweiten Ergebnisteil – der Prognoseanalyse.

In der Prognoseanalyse wurde das mediane rezidivfreie Überleben der drei Kollektive »Gesamtgruppe«, »Kontrollgruppe« sowie »Behandlungsgruppe« je für sich genommen auf Signifikanz bezüglich der zu untersuchenden Prognosefaktoren untersucht. Dies ermöglichte eine unmittelbare Gegenüberstellung und Signifikanzprüfung verschiedener spezifischer Merkmale. So etwa ob bspw. die bis 40-Jährigen mit oder ohne adjuvante Therapie gegenüber den 61 bis 70-Jährigen mit oder ohne adjuvante Therapie eine unterschiedliche Prognose hatten oder ob Männer gegenüber Frauen jeweils mit oder ohne adjuvante Therapie (oder im Gesamtkollektiv) sich prognostisch voneinander unterschieden.

Die entsprechenden Ergebnisse wurden in der vorangegangenen Analysen präsentiert und sollen im Folgenden diskutiert werden.

## 6.2 Geschlecht und Alter

Die Auswertung des Geschlechts in der Profitanalyse stellte sich im Ergebnis interessant dar. Unbehandelt schienen die Männer von vornherein gegenüber den Frauen einen im Median einmonatigen Vorteil bezüglich des rezidivfreien Überlebens zu haben (6 zu 5 Monate). Dieser Vorteil erhöhte sich unter Gemcitabintherapie erheblich. Während die Frauen ein um 4 Monate verlängertes rezidivfreies Überleben gegenüber der Kontrollgruppe an den Tag legten ( $p = 0.035$ ), betrug dieser Vorteil bei den Männern 7 Monate ( $p < 0.001$ ).

In der Prognoseanalyse bestätigte sich schließlich der Vorteil für das männliche Geschlecht unter Therapie: Während in der Kontroll- und Gesamtgruppe kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern bezüglich des MRÜ bestand, zeigte sich in der Behandlungsgruppe mit  $p = 0.046$  ein signifikanter medianer Überlebensvorteil zugunsten der Männer (siehe *Abschnitt 5.1.1*).

Dies legt den Schluss nahe, dass ein männliches Geschlecht bei operiertem Pankreaskarzinom unter Gemcitabintherapie als günstiger prognostischer Faktor zu werten ist. Andere Studien hingegen, welche Prognosefaktoren beim operierten Pankreaskarzinom untersuchten, dabei jedoch auf einen Vergleich zwischen adjuvant behandelter und Beobachtungsgruppe verzichteten, kamen stets zu dem Schluss, dass das Geschlecht als prognostischer Faktor keine wesentliche Relevanz habe.<sup>lxxxiii lxxxiv lxxxv</sup> Insofern ist das Ergebnis dieser Studie bezüglich des Geschlechts als Prognosefaktor als Novum zu werten.

Hinsichtlich des Alters sind frühere Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen. Ein Grund dafür mag die willkürliche Festlegung von Altersgrenzen sein. So legten Benassai et al. die Altersgrenze bei 65 Jahren fest und kamen zu dem Ergebnis, dass bezüglich des Langzeitüberlebens keine nennenswerten Unterschiede bestünden.<sup>lxxxvi</sup> Auch Talar-Wojnarowska et al. kamen zu einem ähnlichen Schluss.<sup>lxxxvii</sup> Jaraufe et al. hingegen legten die Altersgrenze bei 60 Jahren fest und kamen zu dem Ergebnis, dass mit einer medianen Überlebensdauer von 15.49 zu 13.42 Monaten ein signifikanter Unterschied zwischen dem jüngeren und dem älteren Kollektiv zugunsten der Jüngeren bestünde.<sup>lxxxviii</sup>

Um eine möglichst differenzierte Bewertung des Alters als prognostischen Faktor zu ermöglichen, wurde das Kollektiv bei dieser Arbeit in der Profitanalyse nicht wie üblich

in zwei, sondern in fünf Untergruppen gegliedert. Hier zeigten die Patienten in den jüngeren Kollektiven, bis maximal 50 Jahre, keinen signifikanten Überlebensvorteil unter Gemcitabintherapie gegenüber der Kontrollgruppe.

Anders verhielt es sich hingegen bei der Gruppe der 51 bis 60-Jährigen sowie der 61 bis 70-Jährigen. Mit medianen rezidivfreien Überlebensvorteilen von 9 Monaten bzw. 5 Monaten gegenüber den Kontrollgruppen bestand in diesen beiden Altersgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen behandeltem und unbehandeltem Kollektiv ( $p < 0.0001$  bzw.  $p = 0.005$ ). Das mediane rezidivfreie Überleben bei den unbehandelten Patienten unterschied sich hingegen in allen Altersgruppen nur unwesentlich bis gar nicht voneinander. Auch Patienten über 70 Jahre profitierten nicht signifikant von einer adjuvanten Therapie.

In der Prognoseanalyse stellten sich die Ergebnisse ähnlich dar. Während sich weder in der Gesamt- noch in der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede im MRÜ zwischen den einzelnen Altersgruppen zeigten, profitierten in der Behandlungsgruppe mit  $p = 0.006$  eindeutig die 51 bis 60-Jährigen gegenüber den über 71-Jährigen.

Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass Patienten mit operiertem Pankreaskarzinom zwischen 51 und 60 Jahren zumindest gegenüber den über 71-Jährigen mehr von einer adjuvanten Therapie mit Gemcitabin profitieren.

### **6.3 Tumor und Nodulus**

Eine Wertung allein der Tumorausdehnung als prognostischer Faktor ist schwierig, da maßgebende Faktoren wie etwa die Infiltration umliegenden Gewebes nicht in die UICC-Einteilung einfließen. Nichtsdestotrotz zeigten bereits Ridwelski et al. und Magistrelli et al., dass ein signifikanter Einfluss auf das postoperative Überleben von Pankreaskarzinompatienten besteht.<sup>lxxxix xc</sup> Diese Ergebnisse spiegelten sich auch in der vorliegenden Studie wider. So bestand in der Profitanalyse der größte Unterschied im medianen rezidivfreien Gesamtüberleben zwischen T1 und T2 (20 zu 9 Monaten). Auch in den entsprechenden Beobachtungsgruppen lag das mediane Überleben bei T1 dreimal so hoch wie bei T2 (18 zu 6 Monaten).

Bezüglich des Nutzens einer adjuvanter Therapie überraschte das Ergebnis hingegen. Wider Erwarten waren es hier die Patienten mit T3 und T4, welche gegenüber der Kon-

trollgruppe als einzige signifikant von einer Gemcitabintherapie profitierten ( $p < 0.001$  bzw.  $p = 0.006$ ). Bei T1 und T2 hingegen war mit  $p = 0.172$  bzw.  $p = 0.102$  kein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe gegeben. Allerdings muss gesagt werden, dass die Verteilung der Patienten diesbezüglich sehr unausgeglichener war. So war mit 82.62 Prozent die überragende Mehrheit der Patienten T3 klassifiziert – hingegen nur 3.41 Prozent T1 klassifiziert. Dies mag Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben. Auch bei Zusammenlegung der Gruppen T1 und T2 zu einem Kollektiv war der Profit für die Gemcitabingruppe mit  $p = 0.051$  nicht signifikant (siehe *Abschnitt 4.1.1*). Allerdings zeigte sich mit  $p = 0.051$  nach Zusammenlegung der Gruppen gegenüber  $p > 0.1$  je in T1 und T2 ein eindeutiger Trend mit deutlich niedrigerem »p« als für die Einzelgruppen, sodass hier die geringe Fallzahl entsprechender Patienten wohl ein wesentlicher Faktor für die fehlende Signifikanz zu sein scheint.

In der Prognoseanalyse zeigten sich erwartungsgemäß sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der Kontrollgruppe je signifikante Vorteile im MRÜ der T1 bzw. T2 klassifizierten Patienten gegenüber den T3 und T4-Klassifizierten. In der Behandlungsgruppe hingegen zeigte sich ein signifikanter prognostischer Vorteil mit  $p = 0.036$  nur für T1 gegenüber T4.

Somit legt die Auswertung den Schluss nahe, dass ein niedriges T-Stadium unbehandelt generell mit einer besseren Prognose einhergeht, wobei sich die Prognose unter adjuvanter Gemcitabintherapie mit  $p = 0.036$  nur bei T1 gegenüber T4 signifikant voneinander unterscheidet (siehe *Abschnitt 5.1.3, Tabellen 51-53*).

Der Lymphknotenstatus war bei 71.59 Prozent der Patienten positiv und stellte sich als wichtiger Prognosefaktor dar. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit bei Patienten ohne adjuvante Therapie betrug bei N0 9 Monate gegenüber 5 Monaten bei N1. Von einer adjuvanten Gemcitabintherapie profitierten mit einem medianen Überlebensvorteil von 8 Monaten gegenüber der Beobachtungsgruppe am meisten Patienten mit dem Lymphknotenstatus N0 (17 zu 9 Monate,  $p = 0.009$ ). Patienten im N1-Kollektiv profitierten mit einem fünfmonatigen Überlebensvorteil gegenüber der Beobachtungsgruppe zwar ebenfalls deutlich, jedoch mit 3 Monaten Unterschied zum Überlebensvorteil des N0-Kollektivs weitaus geringer als dieses (10 zu 5 Monate,  $p < 0.001$ ).

In der Prognoseanalyse zeigte sich mit  $p < 0.001$  in allen drei Kollektiven, also unabhängig von einer adjuvanten Therapie, ein signifikanter Überlebensvorteil von N0 gegenüber N1.

Somit bestätigten sich die Ergebnisse vorangegangener Studien, wie z.B. Takai et al. und Ridwelski et al., welche einen positiven Lymphknotenstatus als signifikanten Einflussfaktor bezüglich des Überlebens operierter Pankreaskarzinompatienten beschrieben haben,<sup>xcix xcii</sup> hier nun auch für adjuvant behandelte und nicht behandelte Patientengruppen.

## 6.4 Grading und Residualstatus

Der Differenzierungsgrad von Tumorzellen ist bereits in mehreren Studien als relevanter prognostischer Faktor beschrieben worden.<sup>xciii xciv xcv xcvi</sup> Zudem nimmt er als unabhängiger und die Prognose determinierender Faktor eine gewisse Sonderstellung ein. So hat sich gezeigt, dass auch beim Vorliegen von ansonsten positiven prognostischen Faktoren, wie etwa einer geringen Tumorausdehnung, die Prognose bei gleichzeitig niedriger Differenzierung der Tumorzellen schlecht ist.<sup>xcvii</sup>

In der Profitanalyse war mit 93,18 Prozent der überwältigende Anteil der operierten Pankreaskarzinome mäßig oder wenig differenziert (G2 bzw. G3). Nur 4,26 Prozent waren gut differenziert (G1). Ohne adjuvante Therapie war die mediane rezidivfreie Überlebenszeit der Patienten bei den Differenzierungsgraden G1 und G2 mit jeweils 6 Monaten nahezu identisch. Bei G3 lag sie hingegen 2 Monate niedriger.

Unter adjuvanter Gemcitabintherapie zeigte das G1-Kollektiv einen überragenden medianen rezidivfreien Überlebensvorteil von 28 (!) Monaten gegenüber der Kontrollgruppe. Allerdings muss dieses Ergebnis hinsichtlich des Zeitgewinnes aufgrund der geringen Patientenzahl (15) relativiert werden. Dennoch zeigte sich mit  $p = 0.004$  eine eindeutige Signifikanz. Im G2-Kollektiv zeigte sich unter Therapie ebenfalls ein beeindruckender Überlebensvorteil gegenüber der Kontrollgruppe von 6 Monaten und somit eine Verdoppelung der medianen rezidivfreien Überlebenszeit ( $p < 0.001$ ). Selbst bei niedrigster Tumorzellendifferenzierung (G3) zeigte sich unter Therapie noch ein medianer Überlebensvorteil von 3 Monaten gegenüber der Beobachtungsgruppe ( $p = 0.004$ ).

In der Prognoseanalyse zeigte sich in Gesamtkollektiv und Kontrollgruppe erwartungsgemäß ein prognostischer Vorteil von G1 gegenüber G3 bzw. von G2 gegenüber G3. In der Behandlungsgruppe zeigte sich ein ähnlicher prognostischer Zusammenhang. Auch hier bestand im MRÜ ein signifikanter Vorteil der gut differenzierten Grade gegenüber

den mäßig bis wenig differenzierten Graden. So lag die Signifikanz von G1 gegenüber G2 sowie von G2 gegenüber G3 in der Behandlungsgruppe bei je  $p < 0.0001$ .

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten aller Differenzierungsgrade sehr von der adjuvanten Gemcitabintherapie profitierten, wobei auch unabhängig von einer Therapie ein niedriges Grading einen positiven prognostischen Faktor darstellt.

Mehrere Studien belegten, dass ein tumorfreier Resektionsrand im Sinne einer R0-Resektion ein wichtiger prognostischer Faktor ist.<sup>xcviii xcix c</sup> Daher war das Ergebnis der vorliegenden Auswertung unerwartet. Im Vergleich der Kontrollgruppen zeigte sich in der Profitanalyse für das R0 resezierte Kollektiv gegenüber dem R1-Kollektiv ein medianer Vorteil im rezidivfreien Überleben von einem Monat (6 zu 5 Monate). Während allerdings die R1 resezierten Patienten unter adjuvanter Therapie im Median 7 Monate länger rezidivfrei überlebten als Patienten der Kontrollgruppe (12 zu 5 Monate,  $p < 0.001$ ), belief sich dieser Vorteil bei den R0-Resezierten auf lediglich 5 Monate (11 zu 6 Monate,  $p < 0.001$ ). Folglich war der rezidivfreie mediane Überlebensvorteil bei Gemcitabintherapie für das R1-Kollektiv 2 Monate höher als für das R0-Kollektiv. Aus diesen Ergebnissen ein Fazit zu ziehen fällt nicht leicht. Einerseits entsprechen ein für das R0-Kollektiv um einen Monat längeres medianes Überleben unter Beobachtung sowie ein 3 Monate längeres medianes rezidivfreies Gesamtüberleben den Schlussfolgerungen früherer Studien, nach denen eine R0-Resektion einen entscheidenden prognostischen Vorteil für den Patienten bringt. Allerdings fällt dieser Vorteil im Vergleich beider Kontrollgruppen mit einem Monat verhältnismäßig gering aus. Zum anderen lässt sich nur schwerlich erklären, warum Patienten mit mikroskopischen Residuen bezüglich des medianen rezidivfreien Überlebens mehr von einer adjuvanten Therapie profitieren sollten als Patienten ohne Tumorresiduen. Auch ist der Anteil R1 resezierter Patienten am Gesamtkollektiv mit immerhin 17.89 Prozent (R0 Resezierte > 80 Prozent) nicht als so gering zu bewerten, dass sich hierdurch berechtigter Zweifel an der Genauigkeit der Ergebnisse ergeben würde.

In der Prognoseanalyse hingegen zeigten sich weder im Gesamtkollektiv noch in der Behandlungsgruppe je für sich genommen signifikante prognostische Unterschiede zwischen R0 und R1 resezierten Patienten. Hier zeigte sich lediglich in der Kontrollgruppe, also unter den Unbehandelten, ein signifikant längeres MRÜ von R0 gegenüber R1. Somit sprechen die Ergebnisse, zumindest bezüglich des rezidivfreien Überle-

bens, gegen einen prognostischen Vorteil R0-Resezierter gegenüber R1-Resezierter unter adjuvanter Therapie.

## **6.5 Karnofsky-Index und Behandlungszentrum**

Ergebnisse früherer Studien weisen darauf hin, dass sich ein höherer Grad der Selbstversorgung und Aktivität, einhergehend mit einem höheren Wert auf der Karnofsky-Skala, positiv auf die Prognose von Pankreaskarzinompatienten auswirkt. In einer retrospektiven Studie von Brasiūnas et al. aus dem Jahre 2004 wurden insgesamt 111 Patienten nach Behandlungsmethode, Stadium und Karnofsky-Index eingeteilt und analysiert. Darunter 37 Patienten mit einem KI von über 70 und 78 Patienten mit einem KI von unter 70 zum Diagnosezeitpunkt. Die Analyse ergab, dass Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom und Patienten mit einem Karnofsky-Index von über 70 statistisch länger lebten als metastasierte Patienten oder Patienten mit einem Karnofsky-Index von unter 70.<sup>ci</sup> Ozkok et al. kamen 2010 gar zu dem Ergebnis, dass der Karnofsky-Index bei lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom der einzige signifikante Faktor für das Gesamtüberleben sei.<sup>cii</sup>

In dieser Arbeit wurde der Grenzwert für den Karnofsky-Index auf 80 festgelegt und damit auf jenen Wert, der zwischen möglicher normaler Aktivität (80 Prozent) und unmöglicher normaler Aktivität (70 Prozent) unterscheidet. In der Profitanalyse gab es jedoch bei beiden Kollektiven in den konservativ unbehandelten Beobachtungsgruppen bezüglich des medianen rezidivfreien Überlebens mit jeweils 6 Monaten keinen Unterschied. Dies widerspricht zunächst anderen Studien, die zu dem Ergebnis kamen, dass ein höherer Karnofsky-Index mit einem längeren medianen Gesamtüberleben assoziiert sei. Allerdings wurde in diesen Studien nicht zwischen adjuvant behandelten und unbehandelten bzw. zwischen operierten und nicht operierten Patienten unterschieden. Folglich wurde zudem das Gesamtüberleben, unabhängig von Rezidiven, zugrunde gelegt. Diese mangelnde Differenzierung mag die Aussagekraft anderer Ergebnisse beeinträchtigt haben.

Während also in den unbehandelten Kollektiven die mediane rezidivfreie Überlebenszeit mehr oder weniger identisch war, zeigte sich in den Gemcitabingruppen diesbezüglich ein leichter Vorteil zugunsten des Kollektivs mit einem KI von über 80. Dieses profitierte unter Therapie mit einem verlängerten rezidivfreien Überleben von 6 Monaten im

Median gegenüber der Kontrollgruppe (12 zu 6 Monate,  $p = 0.016$ ) und somit einer Verdoppelung des krankheitsfreien Überlebens. Bei dem Kollektiv mit einem KI bis 80 betrug dieser Vorteil gegenüber der Beobachtungsgruppe lediglich 5 Monate (11 zu 6 Monate,  $p < 0.0001$ ). Somit ergibt sich ein medianer Überlebensvorteil von einem Monat innerhalb der mit Gemcitabin adjuvant behandelten Patienten zugunsten des Kollektivs mit einem Karnofsky-Index von über 80.

In der Prognoseanalyse zeigte sich in keinem der drei Kollektive ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untergruppen. Weder in der Behandlungsgruppe noch in der Kontrollgruppe gab es einen auch nur annähernd signifikanten Vorteil im MRÜ von Patienten mit hohem KI-Index gegenüber solchen mit niedrigem KI-Index. Dies macht den KI-Index als prognostischen Faktor für das MRÜ unwahrscheinlich.

Der Vergleich zwischen den Behandlungszentren sollte zeigen, ob sich das mediane rezidivfreie Überleben von Patienten, die im großen Zentrum adjuvant behandelt wurden von dem andernorts behandelten Patienten unterschied. Der Vergleich der Kontrollgruppen beider Kollektive in der Profitanalyse zeigte, dass Patienten, die an kleineren Zentren behandelt wurden gegenüber dem Vergleichskollektiv ein um einen Monat verringertes medianes krankheitsfreies Überleben aufwiesen (5 zu 6 Monate). Der Vergleich der adjuvant behandelten Kollektive hingegen zeigte, dass sich dieser einmonatige Vorteil unter Gemcitabin zugunsten des großen Zentrums wandelte. Während also das Kollektiv der Patienten kleinerer Zentren sein medianes Überleben unter adjuvanter Therapie um 5 Monate verlängerte (11 zu 6 Monate,  $p < 0.001$ ), zeigte das Kollektiv der im großen Zentrum Behandelten ein im Median um 7 Monate verlängertes rezidivfreies Überleben (12 zu 5 Monate,  $p = 0.002$ ). Hieraus ergibt sich, dass Patienten mit operiertem Pankreaskarzinom von einer adjuvanten Gemcitabinbehandlung im großen Zentrum mit einem medianen rezidivfreien Überlebensvorteil von 2 Monaten gegenüber andernorts adjuvant behandelten Patienten profitierten. Der Vergleich der Kontrollgruppen lässt hingegen keinen Rückschluss auf die konservativ onkologische Behandlung zu, da hier alle Patienten, innerhalb des in die Auswertung einbezogenen Zeitraumes, ausschließlich chirurgisch versorgt wurden.

In der Prognoseanalyse zeigte sich innerhalb der Behandlungsgruppe kein signifikanter Unterschied im MRÜ zwischen großem Zentrum und Vergleichskollektiv. Gleiches gilt für das Gesamtkollektiv und die Kontrollgruppe. Hieraus lässt sich der Schluss ziehen, dass das Behandlungszentrum als prognostischer Faktor keine Relevanz besitzt.

Die Aussagekraft dieser Ergebnisse wird sicher dadurch relativiert, dass es sich bei dem Kollektiv der Patienten kleiner Zentren um ein Sammelkollektiv von nicht weniger als 87 verschiedenen Behandlungszentren zweier unterschiedlicher Länder handelt. Demgegenüber steht ein homogenes Kollektiv ausschließlich in einem großen Zentrum behandelter Patienten.

Zudem findet in den vorliegenden Auswertungen der Umstand, dass im großen Zentrum möglicherweise schwierigere – von kleineren Zentren zugewiesene – Fälle vorliegen keinen Eingang in die Statistik, was zu einer gewissen Verzerrung der Ergebnisse führen könnte.

## **7 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen zum einen den Nutzen einer adjuvanten Gemcitabintherapie für operierte Pankreaskarzinompatienten bezüglich des medianen rezidivfreien Überlebens (mediane 11 zu 6 Monate,  $p < 0.0001$ ). Des Weiteren gibt die Prognoseanalyse Aufschluss darüber, ob sich gewisse Merkmale speziell unter Therapie prognostisch voneinander unterscheiden – ob also eine adjuvante Therapie direkten Einfluss auf ein Merkmal als Prognosefaktor nimmt. Hier ergeben sich teils überraschende Ergebnisse.

So zeigt sich, dass ein männliches Geschlecht unter adjuvanter Therapie einen prognostischen Vorteil mit sich bringt, welcher ohne Behandlung nicht gegeben zu sein scheint. Bezüglich des Alters scheinen vor allem Patienten zwischen dem 51. und 60. Lebensjahr gegenüber den über 71-Jährigen von einer adjuvanten Therapie zu profitieren. Dass eine niedrige Tumorausbreitung (T1, T2) generell mit einer günstigeren Prognose korreliert, gilt als gesichert und entspricht auch den Resultaten dieser Auswertung, wobei unter Therapie v.a. T1 klassifizierte Patienten gegenüber T4 profitieren. Wenig überraschend und der Lehrmeinung entsprechend stellen sich die Auswertungen des Lymphknotenstatus dar. Sowohl mit als auch ohne Therapie besteht ein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten mit negativem Lymphknotenstatus gegenüber solchen mit positivem Status.

Beim Grading verhält es sich ähnlich. Auch hier stellt gut differenziertes Tumorgewebe, unabhängig vom Vorhandensein einer Therapie, einen positiven prognostischen Faktor gegenüber den mäßig bis schlecht differenzierten Tumoren dar.

Ein tumorfreier Resektionsrand korreliert laut Literatur mit einer besseren Prognose, wobei in dieser Studie nur innerhalb des unbehandelten Kollektivs ein signifikanter prognostischer Vorteil zugunsten der R0-Resezierten besteht. Unter den Patienten, welche adjuvant behandelt wurden, zeigt sich hingegen zwischen R0- und R1-Resezierten kein signifikanter prognostischer Unterschied.

Der Karnofsky-Index und das Behandlungszentrum scheinen, zumindest nach den Ergebnissen dieser Auswertung, generell keinen allzu großen Einfluss auf die Prognose zu haben. Hier zeigen sich in keiner der Vergleichsgruppen signifikante prognostische Unterschiede zwischen den Merkmalen.

## 8 Literaturverzeichnis

- <sup>i</sup> Robert Koch Institut, Krebs in Deutschland 2005/2006, 7. Ausgabe, 2010
- <sup>ii</sup> Ebenda
- <sup>iii</sup> Ebenda
- <sup>iv</sup> Ebenda
- <sup>v</sup> Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, et al. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. *Am J gastroenterol.* 2007 December
- <sup>vi</sup> Ebenda
- <sup>vii</sup> Ebenda
- <sup>viii</sup> Risk factors for pancreatic cancer mortality: extended follow-up of the original Whitehall Study.  
Batty GD, Kivimaki M, Morrison D, Huxley R, Smith GD, Clarke R, Marmot MG, Shipley MJ. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Feb;18(2):673-5. Epub 2009 Feb 3.
- <sup>ix</sup> Habbe N, Langer P, Bartsch DK. Hereditary pancreatic cancer. *Chirurg.* 2008 Nov;79(11):1029-37.
- <sup>x</sup> Ebenda
- <sup>xi</sup> Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, et al. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. *Am J gastroenterol.* 2007 December
- <sup>xii</sup> Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, et al. Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999;80:1830–7. [PubMed: 10468306]
- <sup>xiii</sup> Shibata A, Mack TM, Paganini-Hill A, et al. A prospective study of pancreatic cancer in the elderly. *Int J Cancer* 1994;58:46–9. [PubMed: 8014014]
- <sup>xiv</sup> Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, et al. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:424-431
- <sup>xv</sup> Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004; 10: 789-799
- <sup>xvi</sup> Feldmann G, Beaty R, Hruban RH, Maitra A. Molecular genetics of pancreatic intraepithelial neoplasia. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 224-232
- <sup>xvii</sup> Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 2008; 321: 1801-1806

- <sup>xviii</sup> Kächele V, Seufferlein T, Adler G, Brambs HJ, Juchems MS, Pauls S. Diagnostik beim Pankreaskarzinom. *Onkologe*. 10: 1276-1284, 2004
- <sup>xix</sup> Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004; 363:1049-1057
- <sup>xx</sup> Miura F, Takada T, Amano H, Yoshida M, Furui S, Takeshita K. Diagnosis of pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2006;8(5):337-42.
- <sup>xxi</sup> Ebenda
- <sup>xxii</sup> Ebenda
- <sup>xxiii</sup> Ebenda
- <sup>xxiv</sup> Ebenda
- <sup>xxv</sup> Klimpfinger M. Klassifikation des Pankreaskarzinoms. *European Surgery Volume 30*, Number 3, 197, DOI: 10.1007/BF02620457
- <sup>xxvi</sup> L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind: *UICC: TNM classification of malignant tumors*. 7th edition, Wiley-Blackwell, Oxford 2009
- <sup>xxvii</sup> Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71-96
- <sup>xxviii</sup> Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:10-30
- <sup>xxix</sup> Shimada K, Sakamoto Y, Nara S, Esaki M, Kosuge T, Hiraoka N. Analysis of 5-year survivors after a macroscopic curative pancreatectomy for invasive ductal adenocarcinoma. *World J Surg*. 2010 Aug;34(8):1908-15.
- <sup>xxx</sup> Ebenda
- <sup>xxxi</sup> Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297:267-77
- <sup>xxxii</sup> Shimada K, Sakamoto Y, Nara S, Esaki M, Kosuge T, Hiraoka N. Analysis of 5-year survivors after a macroscopic curative pancreatectomy for invasive ductal adenocarcinoma. *World J Surg*. 2010 Aug;34(8):1908-15.
- <sup>xxxiii</sup> Siewert J R, Rothmund M. *Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie*, S. 584, Heidelberg 2010
- <sup>xxxiv</sup> Adler G, Seufferlein T et al. S-3 Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 487-523

<sup>xxxv</sup> Schratte-Sehn A U, Pankreaskarzinom – Perioperative Radiotherapie. European Surgery Volume 30, Number 3, 198-199, DOI: 10.1007/BF02620459

<sup>xxxvi</sup> Schratte-Sehn A U, Pankreaskarzinom – Perioperative Radiotherapie. European Surgery Volume 30, Number 3, 198-199, DOI: 10.1007/BF02620459

<sup>xxxvii</sup> Eble M J, Maurer U. Intraoperative and external beam radiotherapy for pancreatic carcinoma. Der Radiologe, Volume 36, Number 5, 441-445, DOI: 10.1007/s001170050094

<sup>xxxviii</sup> Ozaki H, Kinoshita T et al. An aggressive therapeutic approach to carcinoma of the body and tail of the pancreas. Cancer 1996; 77:2240-2245.

<sup>xxxix</sup> Valentini V, Morganti AG et al. Intraoperative radiation therapy in resected pancreatic carcinoma: long-term analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Mar 15;70(4):1094-9

<sup>xl</sup> Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 1985; 120:899-903. [PMID 4015380]

<sup>xli</sup> Muhammad Wasif Saif. Adjuvant Treatment of Pancreatic Cancer in 2009: Where Are We? Highlights from the “45th ASCO Annual Meeting”. Orlando, FL, USA. May 29 - June 2, 2009. JOP. J Pancreas (Online) 2009 Jul 6; 10(4):373-377.

<sup>xlii</sup> Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann Surg. 1999 Dec;230(6):776-82; discussion 782-4.

<sup>xliii</sup> Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, et al. The influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. Ann Surg 2001; 234 (6): 758–768

<sup>xliiv</sup> Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2001; 358: 1576–1585

<sup>xli v</sup> Neoptolemos J, Büchler M, Stocken DD, Ghaneh P, Smith D, C. Bassi C, et al. A multicenter, international, open-label, randomized, controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/foinic acid (5- FU/FA) versus gemcitabine (GEM) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. J Clin Oncol 2009; 27(18 Suppl.):Abstract LBA4505.

<sup>xli vi</sup> Ebenda

<sup>xli vii</sup> Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2007; 297:267-77

<sup>xlviii</sup> Reni M. Neoadjuvant treatment for resectable pancreatic cancer: time for phase III testing? *World J Gastroenterol*. 2010 Oct 21;16(39):4883-7.

<sup>xlix</sup> Gillen S, Schuster T et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med*. 2010 Apr 20;7(4):e1000267.

<sup>i</sup> Sahara K, Kuehrer I, Eisenhut A, Akan B, et al. NeoGemOx: Gemcitabine and oxaliplatin as neoadjuvant treatment for locally advanced, nonmetastasized pancreatic cancer. *Surgery*. 2010 Sep 2. [Epub ahead of print]

<sup>ii</sup> McClaine RJ, Lowy AM et al. Neoadjuvant therapy may lead to successful surgical resection and improved survival in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2010 Feb;12(1):73-9

<sup>iii</sup> Artinyan A, Anaya DA et al. Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*. 2010 Nov 18. [Epub ahead of print]

<sup>iiii</sup> Moon HJ, An JY, Heo JS, Choi SH, Joh JW, Kim YI. Predicting survival after surgical resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas*. 2006 Jan;32(1):37-43.

<sup>lv</sup> Riediger H, Keck T, Wellner U, zur Hausen A, Adam U, Hopt UT, Makowiec F. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2009 Jul;13(7):1337-44. Epub 2009 May 6

<sup>lv</sup> Berger AC, Watson JC, Ross EA, et al. The metastatic/examined lymph node ratio is an important prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg* 2004;70:235-240

<sup>lvi</sup> Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Nakashima A, Yuasa Y, Kondo N, Ohge H, Sueda T. Number of metastatic lymph nodes, but not lymph node ratio, is an independent prognostic factor after resection of pancreatic carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2010 Aug;211(2):196-204. Epub 2010 Jun 8.

<sup>lvii</sup> Ebenda

<sup>lviii</sup> Hiraoka N, Ino Y, Sekine S et al. Tumour necrosis is a postoperative prognostic marker for pancreatic cancer patients with a high interobserver reproducibility in histological evaluation. *Br J Cancer*. 2010 Aug 24 [Epub ahead of print]

<sup>lix</sup> Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Nakashima A, Yuasa Y, Kondo N, Ohge H, Sueda T. Number of metastatic lymph nodes, but not lymph node ratio, is an independent prognostic factor after resection of pancreatic carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2010 Aug;211(2):196-204. Epub 2010 Jun 8.

<sup>lx</sup> Moon HJ, An JY, Heo JS, Choi SH, Joh JW, Kim YI. Predicting survival after surgical resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas*. 2006 Jan;32(1):37-43.

- <sup>lxi</sup> Liu J, Cheng Sun SH, Sun SJ et al. Phosph-Akt1 expression is associated with a favourable prognosis in pancreatic cancer. *Ann Acad Med Singapore*. 2010 Jul;39(7):548-7
- <sup>lxii</sup> Peng L, Liang J, Wang H, Song X, Rashid A, Gomez HF et al. High levels of nucleolar expression of nucleolin are associated with better prognosis in patients with stage II pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2010 Jul 15;16(14):3734-42. Epub 2010 Jul 13.
- <sup>lxiii</sup> Yu J, Ohuchida K, Mizumoto K, Fujita H, Nakata K, Tanaka M. MicroRNA miR-17-5p is overexpressed in pancreatic cancer, associated with a poor prognosis and involved in cancer cell proliferation and invasion. *Cancer Biol Ther*. 2010 Oct 20;10(8). [Epub ahead of print]
- <sup>lxiv</sup> Hiraoka N, Ino Y, Sekine S et al. Tumour necrosis is a postoperative prognostic marker for pancreatic cancer patients with a high interobserver reproducibility in histological evaluation. *Br J Cancer*. 2010 Aug 24 [Epub ahead of print]
- <sup>lxv</sup> Riediger H, Keck T, Wellner U, zur Hausen A, Adam U, Hopt UT, Makowiec F. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2009 Jul;13(7):1337-44. Epub 2009 May 6.
- <sup>lxvi</sup> Hiraoka N, Ino Y, Sekine S et al. Tumour necrosis is a postoperative prognostic marker for pancreatic cancer patients with a high interobserver reproducibility in histological evaluation. *Br J Cancer*. 2010 Aug 24 [Epub ahead of print]
- <sup>lxvii</sup> Moon HJ, An JY, Heo JS, Choi SH, Joh JW, Kim YI. Predicting survival after surgical resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas*. 2006 Jan;32(1):37-43.
- <sup>lxviii</sup> Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, et al. The influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg* 2001; 234 (6): 758–768
- <sup>lxix</sup> Douglas B. Evans, MD, Kenneth R. Hess, PhD, and Peter W.T. Pisters, MD. LETTERS TO THE EDITOR. *Ann Surg*. 2002 November; 236(5): 694.
- <sup>lxx</sup> Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128
- <sup>lxxi</sup> Michio Ueda, Itaru Endo, Masayuki Nakashima, Yuta Minami, Kazuhisa Takeda, Kenichi Matsuo, Yasuhiko Nagano, Kuniya Tanaka, Yasushi Ichikawa and Shinji Togo, et al. Prognostic Factors After Resection of Pancreatic Cancer. *WORLD JOURNAL OF SURGERY* Volume 33, Number 1, 104-110, DOI: 10.1007/s00268-008-9807-2
- <sup>lxxii</sup> Sahara K, Kuehrer I, Eisenhut A, Akan B, et al. NeoGemOx: Gemcitabine and oxaliplatin as neoadjuvant treatment for locally advanced, nonmetastasized pancreatic cancer. *Surgery*. 2010 Sep 2. [Epub ahead of print]

- <sup>lxxiii</sup> Rudnicki J, Agrawal AK, Grzebieniak Z, Zukrowski P et al. Prognostic value of CA 19-9 level in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Folia Histochem Cytobiol.* 2010 Jan;48(2):249-61.
- <sup>lxxiv</sup> Smith RA, Bosonnet L, Ghaneh P, Raraty M, Sutton R, Campbell F, Neoptolemos JP. Preoperative CA19-9 levels and lymph node ratio are independent predictors of survival in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Dig Surg.* 2008;25(3):226-32. Epub 2008 Jun 24
- <sup>lxxv</sup> Michio Ueda, Itaru Endo, Masayuki Nakashima, Yuta Minami, Kazuhisa Takeda, Kenichi Matsuo, Yasuhiko Nagano, Kuniya Tanaka, Yasushi Ichikawa and Shinji Togo, et al. Prognostic Factors After Resection of Pancreatic Cancer. *WORLD JOURNAL OF SURGERY* Volume 33, Number 1, 104-110, DOI: 10.1007/s00268-008-9807-2
- <sup>lxxvi</sup> Noun R, Riachy E, Ghorra C et al. The impact of obesity on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy. *JOP.* 2008 Jul 10;9(4):468-76
- <sup>lxxvii</sup> Rosso E, Casnedi S, Pessaux P et al. The role of "fatty pancreas" and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2009 Oct;13(10):1845-51. Epub 2009 Jul 29.
- <sup>lxxviii</sup> Gilsdorf RB, Spanos P. Factors influencing morbidity and mortality in pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 1973 Mar;177(3):332-7.
- <sup>lxxix</sup> Mullen JT, Davenport DL, Hutter MM et al. Impact of body mass index on perioperative outcomes in patients undergoing major intra-abdominal cancer surgery. *Ann Surg Oncol.* 2008 Aug;15(8):2164-72. Epub 2008 Jun 12.
- <sup>lxxx</sup> Lermite E, Pessaux P, Brehant O et al. Risk factors of pancreatic fistula and delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J Am Coll Surg.* 2007 Apr;204(4):588-96. Epub 2007 Mar 2.
- <sup>lxxxi</sup> Williams TK, Rosato EL, Kennedy EP et al. Impact of obesity on perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg.* 2009 Feb;208(2):210-7. Epub 2008 Dec 18.
- <sup>lxxxii</sup> Balentine CJ, Enriquez J, Fisher W et al. Intra-abdominal Fat Predicts Survival in Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2010 Aug 20. [Epub ahead of print]
- <sup>lxxxiii</sup> Benassai, G., et al., Survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Chir Ital*, 2000. 52(3): p. 263- 70.
- <sup>lxxxiv</sup> Magistrelli, P., et al., [surgical resection of pancreatic cancer]. *Tumori*, 1999. 85(1 Suppl 1): p. S22-6
- <sup>lxxxv</sup> Millikan, K.W., et al., Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Am Surg*, 1999. 65(7): p. 618-23; discussion 623-4.

- <sup>lxxxvi</sup> Benassai, G., et al., Survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Chir Ital*, 2000. 52(3): p. 263- 70.
- <sup>lxxxvii</sup> Talar-Wojnarowska, R., et al., Prognostic factors in the operative and palliative treatment of pancreatic cancer. *Neoplasma*, 2003. 50(5): p. 383- 7.
- <sup>lxxxviii</sup> Jarufe, N.P., et al., Favourable prognostic factors in a large uk experience of adenocarcinoma of the head of the pancreas and periampullary region. *Dig Surg*, 2004. 21(3): p. 202-9.
- <sup>lxxxix</sup> Ridwelski, K., et al., [results of surgical treatment in ampullary and pancreatic carcinoma and its prognostic parameters after r0-resection]. *Zentralbl Chir*, 2005. 130(4): p. 353-61
- <sup>xc</sup> Magistrelli, P., et al., Prognostic factors after surgical resection for pancreatic carcinoma. *J Surg Oncol*, 2000. 74(1): p. 36-40.
- <sup>xci</sup> Ridwelski, K., et al., [results of surgical treatment in ampullary and pancreatic carcinoma and its prognostic parameters after r0-resection]. *Zentralbl Chir*, 2005. 130(4): p. 353-61.
- <sup>xcii</sup> Takai, S., et al., Clinicopathologic evaluation after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: A retrospective, single-institution experience. *Pancreas*, 2003. 26(3): p. 243-9.
- <sup>xciii</sup> Klemphauer, J., et al., [*multivariate analysis of prognostic factors after resection of ductal pancreatic carcinomas*]. *Langenbecks Arch Chir*, 1995. 380(3): p. 133-8.
- <sup>xciv</sup> Luttges, J., et al., *The grade of pancreatic ductal carcinoma is an independent prognostic factor and is superior to the immunohistochemical assessment of proliferation*. *J Pathol*, 2000. 191(2): p. 154-61.
- <sup>xcv</sup> Meyer, W., et al., *Pathomorphological and histological prognostic factors in curatively resected ductal adenocarcinoma of the pancreas*. *Surg Today*, 2000. 30(7): p. 582-7.
- <sup>xcvi</sup> Scheithauer, W., et al., [*prognosis of malignant tumors of the exocrine pancreas: Effect of clinical and pathologico-anatomic variables on patient survival*]. *Acta Med Austriaca*, 1986. 13(2): p. 46-54.
- <sup>xcvii</sup> Jarufe, N.P., et al., *Favourable prognostic factors in a large uk experience of adenocarcinoma of the head of the pancreas and periampullary region*. *Dig Surg*, 2004. 21(3): p. 202-9.
- <sup>xcviii</sup> Riediger H, Keck T, Wellner U, zur Hausen A, Adam U, Hopt UT, Makowiec F. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2009 Jul;13(7):1337-44. Epub 2009 May 6

<sup>xcix</sup> Gebhardt, C., J. Kohler, and C. Jurowich, [*carcinoma of the pancreas head, papilla vateri, and cystadenocarcinoma--different biologic entities and different results*]. Zentralbl.Chir, 2003. 128(5): p. 396-400.

<sup>c</sup> Hiraoka N, Ino Y, Sekine S et al. Tumour necrosis is a postoperative prognostic marker for pancreatic cancer patients with a high interobserver reproducibility in histological evaluation. Br J Cancer. 2010 Aug 24 [Epub ahead of print]

<sup>ci</sup> Brasiūnas V, Brasiūniene B et al. Evaluation of clinical factors and treatment results in patients with advanced pancreatic cancer. Medicina (Kaunas). 2004;40(11):1074-80.

<sup>cii</sup> Ozkok S, Demirci S et al. Postoperative gemcitabine alone and concurrent with radiation therapy in locally advanced pancreatic carcinoma. Tumori. 2010 Jul-Aug;96(4):560-7.

## **Lebenslauf**

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

## Erklärung

„Ich, Georges Zech, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: `Klinische Prognosefaktoren bei Patienten mit operiertem Pankreaskarzinom mit und ohne adjuvante Chemotherapieselbst´ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift