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

Dissertation

**Ergebnis der palliativen
Erstlinientherapie von Patienten mit
Pankreaskarzinom in Abhängigkeit von
Operation und adjuvanter
Gemcitabintherapie**

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Sina Rosenblender
aus Berlin

Datum der Promotion: 11.12.2015

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Abstract.....	1
1.1 Deutsche Version	1
1.2 Englische Version.....	2
2 Einleitung	3
2.1 Epidemiologie und Prognose	3
2.1.1 Häufigkeit und Letalität	3
2.1.2 Rohe und standardisierte Inzidenz- und Mortalitätsrate	4
2.1.3 Altersgipfel und Prognose.....	5
2.2 Ätiologie.....	5
2.2.1 Risikofaktoren	5
2.2.2 Pathogenese.....	6
2.3 Pathologie	6
2.3.1 Tumorlokalisierung und Metastasierung	6
2.3.2 Grading und Resektionsränder.....	7
2.4 Tumormarker und klinische Symptome	7
2.5 Behandlung	9
2.5.1 Palliative Therapie allgemein.....	9
2.5.2 Chemotherapeutische Behandlung	9
2.5.3 Operative Behandlung	11
2.5.4 Adjuvante Chemotherapie	12
2.5.5 Unklarheiten zur bestmöglichen Behandlung von Pankreaskarzinom- rezidiven nach OP und adjuvanter Chemotherapie.....	14
2.5.6 Ziel der Arbeit	16
3 Material und Methoden	21
3.1 Primäre und sekundäre Zielkriterien	21
3.2 Auswahl des Patientenkollektivs und Datenerfassung.....	22
3.2.1 Datengrundlage und Art der Studie	22
3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	23
3.2.3 Datenerfassung	24
3.2.4 Zusammenfassung von Therapiegruppen.....	25
3.2.5 Beurteilung der therapeutischen Wirkung nach den RECIST-Kriterien	26
3.2.6 Überlebenszeitberechnungen.....	27
3.2.7 Zensierungen.....	28
3.3 Statistische Auswertungsmethoden	29
3.3.1 Deskriptive Analysen	29
3.3.2 Bewertung statistischer Signifikanz	29
3.3.3 Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier und der Log-Rank-Test	31
3.3.4 Hazard Ratio und multivariate Analysen mittels Cox-Regression	31
3.3.5 Analytische Statistik: Verwandte Tests zur Untersuchung auf Unterschiede zwischen Gruppen bei der Stichprobenanalyse	32
4 Ergebnisse	34
4.1 Untersuchte und aus der Analyse ausgeschlossene Patienten	34
4.2 Rezidiv nach OP und adjuvanter Therapie.....	36
4.2.1 Palliative Therapiegruppen	36
4.2.2 Palliative Gruppen mit gemhaltiger Therapie.....	37

4.2.3	Basisdaten beim Beginn der Erstlinientherapie von Rezidiven nach OP und adjuvanter Therapie	39
4.2.4	Überlebenszeitanalysen nach OP und adjuvanter Gem-Therapie	42
4.2.5	Zweitlinientherapie nach Rezidivtherapie mit Gem und gembasierter Therapie	48
4.3	Rezidiv < 6 und ≥ 6 Monate nach Beendigung der adjuvanten Therapie.....	49
4.3.1	Das PFS in Abhängigkeit des Rezidivzeitpunktes bei erneuter Gem-Therapie	50
4.3.2	Das OS in Abhängigkeit vom Rezidivzeitpunkt bei erneuter Gem-Therapie	52
4.4	Cox-Regressionsanalyse bei chemotherapeutisch nach OP und adjuvanter Gem-Therapie behandelten Patienten.....	54
4.5	Analysen zur Behandlung mit Gem und gemhaltigen Therapien als palliative Erstlinientherapie nach OP mit oder ohne adjuvante Therapie und im primär palliativen Therapiekontext	55
4.5.1	Patienten- und Tumorcharakteristika bei Beginn der gembasierten, palliativen Erstlinientherapie.....	55
4.5.2	Überlebenszeitanalysen bei der Erstlinientherapie mit Gem in verschiedenen Behandlungskontexten	58
4.5.3	Zweitlinientherapie beim Progress nach Erstlinientherapie mit Gem	63
4.6	Cox-Regressionsanalyse bei palliativ mit Gem behandelten Patienten	63
5	Diskussion	65
5.1	Rezidiv- und Zweitlinientherapie in Bezug zur aktuellen S3-Leitlinie	65
5.2	Überlebensdauer und Unterschiede bei Rezidivbehandlung	66
5.2.1	Outcomeunterschiede zwischen den Rezidivtherapiegruppen.....	66
5.2.2	Patientenselektion	67
5.3	Erneute Chemotherapie bei frühem Rezidiv	74
5.3.1	Überleben unter frühen Gem-Mono- und -kombinationstherapien und Unterschiede im Outcome im Vergleich zur Verwendung bei späteren Rezidiven	74
5.3.2	Die Rolle von OFF und neuerer Chemotherapiekombinationen bei sehr frühem Rezidiv	78
5.3.3	Fazit zu frühen Rezidivbehandlungen	80
5.4	Outcome unter Erstlinientherapie mit Gem in verschiedenen Behandlungskontexten	81
5.4.1	Verlängertes Überleben bei Rezidivbehandlung	81
5.4.2	Operative Vorbehandlung mit oder ohne adjuvante Gem-Therapie als unabhängiger Prognosefaktor	84
5.4.3	Wirkung von Gem bei Zweit- oder Erstnutzung.....	87
5.4.4	Empfehlung einer Unterscheidung zwischen voroperierten Patienten und Patienten mit Erstdiagnose im palliativen Therapiekontext.....	88
5.5	Grenzen der Untersuchung	89
5.6	Gesamtfazit	91
6	Bibliographie	91
7	Anhang	A
7.1	Eidesstaatliche Versicherung	A
7.2	Lebenslauf.....	B
7.3	Danksagung	C

Abkürzungsverzeichnis

ALT, AST: Alanin- und Aspartat-Aminotransferase
AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZ: Allgemeinzustand
BSC: „best supportive care“, bestmögliche supportive Behandlungsmaßnahmen
Ca19-9: Carbohydrat-Antigen 19-9
CBR: „clinical benefit response“, klinischer Nutzen
CR: „complete remission“, Vollremission
CRT: Radiochemotherapie
DFS: „disease free survival“, krankheitsfreies Überleben
E: Ereignis
ECOG: „Eastern Cooperative Oncology Group“, Zusammenschluss medizinischer Einrichtungen zur Durchführung multizentrischer, klinischer Studien mit Koordination von Boston, Massachusetts, aus
EGFR: „epidermal growth factor receptor“, Epidermaler Wachstumsfaktorenrezeptor
FAMMM: familiäres atypisches multiples Muttermal- und Melanomsyndrom
FFC: Kombination aus 5-FU, Folinsäure und Cisplatin
FOLFIRINOX: Kombinationschemotherapieregime mit Folinsäure, 5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin
FU : Fluorouracil, ein Pyrimidinanalogon
Gem: Gemcitabin, ein Cytidinanalogon
GFFC: Gemcitabin, 5-Fluorouracil, Folinsäure und Cisplatin,
GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase
HNPCC: hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinomsyndrom
HR: „hazard ratio“, Quotient aus den Risiken verschiedener Gruppen für ein Ereignis
ICD-10: aktuell gültige Version des durch die WHO herausgegebenen, international genutzten Diagnoseklassifikationssystems (ICD: „International Classification of Diseases“)
ILR: isoliertes Lokalrezidiv
InOP-Rez-Gem: Patienten mit Diagnose des Pankreaskarzinoms in bereits inoperablem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium
IORT: intraoperative Radiotherapie
IPMN: intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
x-JÜR: x-Jahres-Überlebensrate
KI: Konfidenzintervall
KPS: „Karnofsky Performance Status“, Karnofsky-Index
K-RAS: Kirsten-Rat-Sarcoma-Viral-Onkogen
KS-Test: Kolmogorov-Smirnov-Test
MCN: muzinös-zystische Neoplasien
Nab-Paclitaxel: „Nanoparticle-albumin-bound“ –Paclitaxel, Nanopartikel-albumingebundenes Paclitaxel
NCCN : „National comprehensive cancer network“, Zusammenschluss von 25 onkologisch therapeutisch tätigen Zentren in den USA
OFF: Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure
OP-Ad-Rez-Gem: Patientengruppe mit OP in kurativer Intention, adjuvanter, sechsmonatiger Gem-Therapie und erneuter chemotherapeutischer Gem-Nutzung als palliative Erstlinientherapie beim Rezidiv
OP-Rez-Gem: Patientengruppe mit OP in kurativer Intention, ohne adjuvante Therapie und chemotherapeutischer Gem-Nutzung als palliative Erstlinientherapie beim Rezidiv
OS : „overall survival“ , Gesamtüberleben

PanIN: Pankreatische intraepitheliase Neoplasie
PD: „progressive disease“, Progress
PFS: „progression-free survival“, progressionsfreies Überleben
PPPD : pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie
PR: „partial remission“, Teilremission
pTNM: Tumor-Nodus-Metastase/ „Tumor-Node-Metastasis“ nach histopathologischer Klassifikation
RCT: „randomized, controlled trial“, randomisierte, kontrollierte Studie
RECIST: „response evaluation criteria in solid tumors“, Kriterien zur Bewertung des Therapieansprechens bei soliden Tumoren
S-1: Oral einzunehmendes Prodrug von 5-Fluoruracil
SD: „stable disease“, stabile Erkrankung
SIRT: Selektive interne Radiotherapie
SPARC: „Secreted protein acidic and rich in cysteine“, ein extrazelluläres Matrixprotein
TNM: Tumor-Nodus-Metastase/ „Tumor-Node-Metastasis“ nach klinischer Klassifikation
TTF: „time to treatment failure“, Zeit bis zum Therapieversagen
TTP: „time to progression“, Zeit bis zum Progress
UICC: „Union Internationale Contre le Cancer“, internationale Organisation zur Erforschung, Prävention und Behandlung von Karzinomen mit Hauptsitz in Genf
Z: Zensurierung

1 Abstract

1.1 Deutsche Version

Hintergrund:

Bisher ist unklar, ob und ab welchem Zeitpunkt nach Beendigung einer adjuvanten Erstnutzung eine erneute Anwendung von Gemcitabin (Gem) in der Rezidivtherapie vorteilhaft sein könnte, ob sich die Überlebensdauer ab gembasierter, palliativer Erstlinienbehandlung zwischen voroperierten Patienten mit oder ohne adjuvante Anschlussbehandlung und primär palliativ Behandelten unterscheidet und ob der Behandlungsstatus einen signifikanten, unabhängigen Einfluss auf die Überlebenszeiten hat.

Methoden:

Wir analysierten prospektiv gesammelte Daten von 702 zwischen 1991 und 2014 an der "Charité Campus Virchow-Klinikum" behandelten Pankreaskarzinompatienten retrospektiv. Kaplan-Meier-Schätzer der primären Studienendpunkte PFS und OS ab palliativem Erstlinientherapiebeginn wurden mit Hilfe des Log-Rank-Tests mit zweiseitigen p-Werten von $< 0,05$ verglichen. Statistisch signifikante Prognosefaktoren wurden mittels der Cox-Regressionsanalyse ermittelt.

Ergebnisse:

Bei 89 Patienten mit zweimaliger Gem-Monotherapie betrug das PFS ab Rezidivtherapiestart mediane 8,51 (95 %-Konfidenzintervall (KI): 4,45-12,57), das OS 14,42 (95 %-KI: 8,78-20,07) Monate, bei Verwendung von Gem, 5-FU, Folinsäure und Cisplatin (GFFC) ergaben sich ein PFS von 10,09 (95 %-KI: 3,23-16,95) und OS von 14,98 (95 %-KI: 13,42-16,54) Monaten. Diese Überlebenszeiten waren länger als unter Gem+Erlotinib-, FOLFIRINOX- und OFF-Therapie, wobei diese insbesondere bei meist deutlich kürzerem DFS eingesetzt wurden.

23,1 % der nochmaligen alleinigen Gem-Verwendungen und 50 % seiner Kombinationstherapien erfolgten bereits bei Rezidiven innerhalb des ersten halben Jahres nach adjuvanten Therapieabschluss, hier nach medianen 3,5-4 Monaten.

Zwischen dem PFS von 6,24 (95 %-KI: 5,74-6,74) Monaten bei frühen Gem-Reexpositionen mit dem von 10,45 (95 %-KI: 6,96-13,94) Monaten bei späteren Rezidiven (≥ 6 Monate) ergaben sich keine statistisch signifikanten Differenzen ($p=0,273$); dies verhielt sich analog beim OS-Vergleich mit 14,42 (95 %-KI: 4,44-24,41) vs. 15,84 (95 %-KI: 13,49-18,18) Monaten ($p=0,439$).

PFS und OS ab Erstlinientherapie waren nach vorausgehenden Resektionen mit ($p=0,028$ und $0,01$) oder ohne adjuvante Gem-Behandlung ($p=0,024$ und $< 0,001$), verglichen mit seiner Erstnutzung bei Diagnose in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, bei einer Gesamtzahl von 462 Patienten mit gemhaltiger Erstlinientherapie signifikant länger. Die größten Überlebensunterschiede mit fast verdoppeltem OS (mediane 14,46, 95 %-KI: 12,95-15,96 Monate vs. 7,29, 95 %-KI: 6,49-8,10 Monate, $p=0,001$) zeigten sich zwischen Gem-Zweitanzwendung, verglichen mit seinem Einsatz nach Erstdiagnose ohne vorherige OP. Der Rezidivbehandlungskontext erwies sich als signifikanter, unabhängiger Prognosefaktor für ein längeres PFS ($p=0,050$) und OS ($p=0,006$).

Fazit:

Bei ausgewählten Patienten scheint ein erneuter Gem-Einsatz nach adjuvanter Verwendung sogar bei frühen Rezidiven nach 3,5- bis 4-monatiger Behandlungspause mit effektiver Wirkung möglich, wobei Reexpositionen mit besseren Ergebnissen als frühe Wechsel auf Zweitlinientherapien einherzugehen scheinen. In Studien sollte nach Ersttherapie in primär inoperabler Situation und Rezidivbehandlung aufgeschlüsselt werden. Gegebenenfalls sollten Subgruppenanalysen nach Vorbehandlungsstatus zur Vermeidung von Fehleinschätzungen erzielter Therapieeffekte erfolgen.

1.2 Englische Version

Outcome of palliatively treated pancreatic cancer (PC) patients in the first-line therapy after operation and adjuvant chemotherapy with Gemcitabin (Gem)

Abstract

Background:

It remains unclear, whether and from which point in time after adjuvant therapy completion with Gem, it could be reutilized in palliative first-line therapy, and whether survival from Gem-based first-line therapy initiation differs between previously operated patients with or without adjuvant Gem and those with initial palliative treatment.

Methods:

We retrospectively analysed prospectively collected data of 702 PC-patients treated at "Charité Campus Virchow-Klinikum" between 1991 and 2014. Kaplan-Meier estimates of the primary endpoints PFS and OS from palliative first-line therapy start were compared using log-rank test, with two-sided p-values of < 0.05. Statistically significant prognostic factors were established by Cox regression analysis.

Results:

Under repeated single-agent Gem use in 89 eligible patients with recurrent PC, a median PFS of 8.51 (95 % CI: 4.45-12.57) and OS of 14.42 (95 % CI: 8.78-20.07) months, under Gem with additional 5-FU, leucovorin and Cisplatin, a median PFS of 10.09 (95 % CI: 3.23-16.95) and OS of 14.98 (95 % CI: 13.42-16.54) months were attained. Those survival times were longer than under Gem+Erlotinib, FOLFIRINOX and OFF therapies, where also DFS was mostly markedly shorter.

23.1 % of secondary monotherapeutic Gem treatments and 50 % of its combination therapies were effected in early recurrences within six months after adjuvant therapy completion, here after a median interval of 3.5-4 months.

No statistically significant differences were detected between the PFS of 6.24 (95 % CI: 5.74-6.74) months after early Gem re-expositions with that of 10.45 (95 % CI: 6.96-13.94) months following subsequent recurrences (≥ 6 months) ($p=0.273$); this showed likewise in comparing OS, with 14.42 (95 % CI: 4.44-24.41) vs. 15.84 (95 % CI: 13.49-18.18) months ($p=0.439$).

The analysis of 462 patients with Gem-based first-line therapy showed, that PFS and OS were significantly longer after previous operations with ($p=0.028$ and 0.01) or without adjuvant Gem-therapy ($p=0.024$ and < 0.001) compared with primarily palliative chemotherapy. The biggest survival differences with an almost doubled OS (median 14.46, 95 %-CI: 12.95-15.96 months vs. 7.29, 95 %-CI: 6.49-8.10 months, $p=0.001$), showed between Gem re-uses compared with its first applications without prior PC-resection.

Recurrent disease proved to be a significant, independent prognostic factor for a longer PFS ($p=0.050$) and OS ($p=0.006$).

Conclusions:

In selected patients, de novo Gem-uses seem to be possible even in early recurrences, after a therapy pause of 3.5-4 months, re-exposition achieving better results than early switching to second-line therapies.

In studies, therapy contexts including recurrence and primary inoperability should be stated, as may subgroup analyses for pre-treatment status be sensible to avoid misjudgements in therapy effects.

2 Einleitung

2.1 Epidemiologie und Prognose

2.1.1 Häufigkeit und Letalität

Das Pankreaskarzinom ist nach dem Kolon- und Magenkarzinom die dritthäufigste Tumorentität des Gastrointestinaltraktes und stand 2010 mit 3,2 % bei Männern insgesamt an zehnter Stelle und mit 3,6 % bei Frauen an Platz sechs der onkologischen Neuerkrankungen in Deutschland [1] [2]. Trotz seiner vergleichsweise niedrigen Inzidenz ist es die vierthäufigste Todesursache aller an einem Karzinom verstorbenen Patienten [1]. Aufgrund seiner häufig erst im fortgeschrittenen Stadium erfolgenden Diagnose und wegen seines aggressiven Krankheitsverlaufs hat das Pankreaskarzinom trotz vielfältiger Therapieansätze und einiger Behandlungsfortschritte in den letzten Jahren mit einer Letalitätsrate von über 95 % die niedrigste Überlebensrate aller Tumorerkrankungen [3] [4].

Die rohe Inzidenz, die das Verhältnis der neu aufgetretenen Krankheitsfälle im Verhältnis zur Gesamtbevölkerung beschreibt, nahm in den letzten Jahren laut des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut zu und war in Deutschland bei Werten von 20,0 vs. 19,4/100 000 Einwohner im Jahre 2010 bei Männern und Frauen fast gleich hoch. Ein weiterer Anstieg wurde für 2014 prognostiziert. Fast ebenso hoch

war jeweils die rohe Mortalitätsrate mit 18,8 bzw. 19,1 je 100 000 Einwohner für Männer bzw. Frauen [5].

2.1.2 Rohe und standardisierte Inzidenz- und Mortalitätsrate

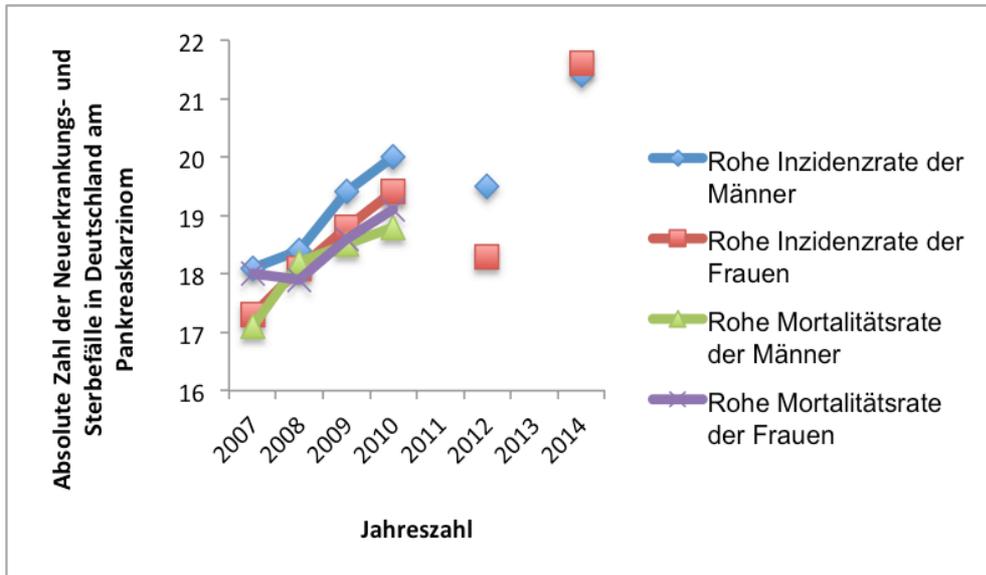


Abbildung 1: Rohe Raten der Neuerkrankungs- und Sterbefälle in Deutschland 2007-2010 und Prognose für 2012 und 2014 [6]

Bei Standardisierung der Erkrankungsrate nach Altersverteilung der Europabevölkerung zur Ermöglichung einer Vergleichbarkeit von Bevölkerungen verschiedener Altersstrukturen ergibt sich ein etwas anderes Bild.

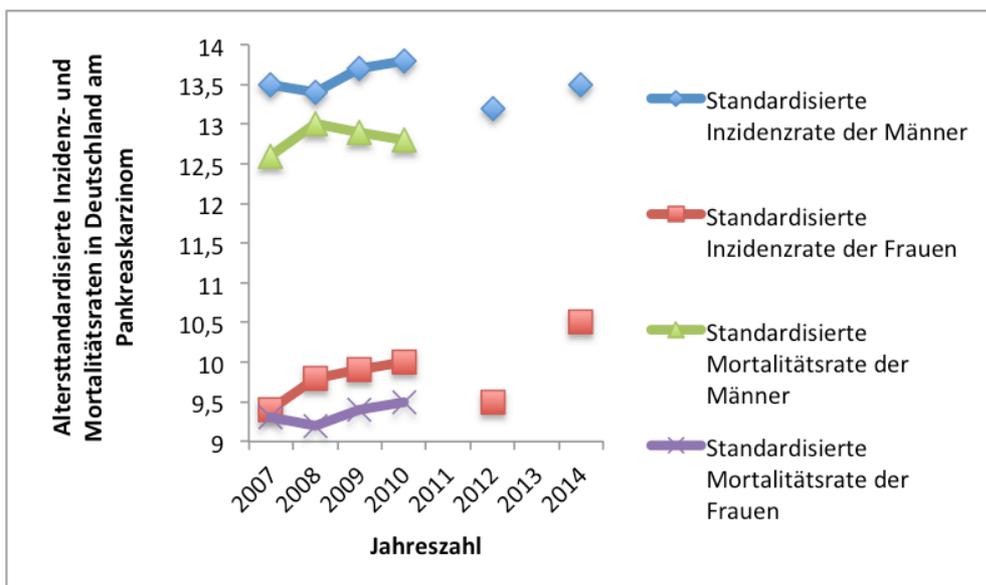


Abbildung 2: Nach Europabevölkerung altersstandardisierte Rate an Neuerkrankungs- und Sterbefällen in Deutschland 2007-2010 und Prognose für 2012 und 2014 [6]

Die Erkrankungsrate unterschied sich 2010 mit 13,8 vs. 10,0 pro 100 000 Einwohner zwischen Männern und Frauen. Nach der Altersstandardisierung zeigte sich die prognostizierte Inzidenzrate für 2014 für Männer mit 13,5 leicht rückläufig und mit 10,5 pro 100 000 Personen für Frauen leicht ansteigend. Auch hier ähnelten sich Mortalitäts- und Inzidenzraten im Laufe der Jahre stark.

Insgesamt blieben die altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten innerhalb der letzten Jahre etwa konstant, ihre absolute Zahl stieg seit den 1990er Jahren durch eine steigende Lebenserwartung hingegen stetig an [5].

2.1.3 Altersgipfel und Prognose

Das mittlere Erkrankungsalter lag 2010 in Deutschland bei Männern bei 71, bei Frauen bei 75 Jahren [5]. Die Inzidenz nimmt mit steigendem Alter stark zu und steigt von 1,5/100 000 im Altersbereich zwischen 15 und 44 Jahren auf 55/100 000 bei über 65-jährigen in Europa an [7]. Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) des duktales Pankreas-karzinoms liegt in Deutschland bei 8 % [5] und auch international mit 6,9 % in den USA [8] und unter 4 % im Vereinigten Königreich [9] nicht höher. Dies ist mit dadurch bedingt, dass ca. 75-80 % der Patienten bei Diagnose schon nicht mehr in kurativer Intention operabel sind [10] und ca. 70 % der resezierten Karzinome in der histologischen Aufarbeitung einen Lymphknotenbefall zeigen [11,12]. Die mediane Überlebenszeit ab Diagnosestellung liegt ohne Behandlung bei 1-2 Monaten, bei palliativer Behandlung bei 3-6 und bei radikaler Operation bei 9-18 Monaten [13].

2.2 Ätiologie

2.2.1 Risikofaktoren

Es sind verschiedene Risikofaktoren für die Entstehung des Pankreaskarzinoms bekannt, unter ihnen Umweltfaktoren, Lebensstilfaktoren und prädisponierende Erkrankungen. Risikofaktoren sind Nikotinkonsum, Exposition gegen chemische Substanzen, wie etwa Benzidin und Organochloride, und Vorerkrankungen wie chronische Pankreatitis und Diabetes mellitus [4]. Auch nutritiv-toxische Faktoren, wie eine hohe Zufuhr von Fetten, daraus folgende Adipositas und ein hoher Alkoholkonsum, scheinen erkrankungsbegünstigend zu sein [5,14]. Der Konsum von Obst und Gemüse scheint eine protektive Rolle bei der Entwicklung des Pankreaskarzinoms zu spielen, der Nutzen einer erhöhten Aufnahme zur Risikoreduktion ist jedoch nicht eindeutig belegt [15].

Hereditäre Prädispositionen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko sind das Peutz-Jeghers-Syndrom, die hereditäre Pankreatitis, das familiäre Pankreaskarzinom, das familiäre Mamma- und Ovarialkarzinom, das familiäre atypische multiple Muttermal- und Melanomsyndrom (FAMMM) [3], die zystische Fibrose [16] und das hereditäre nicht-polypöse Kolonkarzinomsyndrom (HNPCC) [17]. Ferner wurde gezeigt, dass die Blutgruppe 0 im Vergleich zu den anderen Blutgruppen mit einem niedrigeren Erkrankungsrisiko assoziiert ist ($p < 0,001$) [18,19].

2.2.2 Pathogenese

Das duktales Adenokarzinom entwickelt sich durch Akkumulation von Genmutationen. Hierbei werden in einem mehrstufigen Prozess Tumorsuppressorgene wie p53 und p16 inaktiviert [14], während Onkogene wie das „Kirsten-Rat-Sarcoma-Viral-Onkogen“ (K-RAS) aktiviert werden [14]. Dadurch entwickeln sich aus normalen Zellverbänden Hyperplasien und schließlich verschiedene Neoplasien wie pankreatische intraepitheliale Neoplasien (PanIN), intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN) und muzinös-zystische Neoplasien (MCN) [20].

2.3 Pathologie

2.3.1 Tumorlokalisation und Metastasierung

Ein Großteil (ca. 95 %) der Malignome des Pankreas geht von seinem exokrinen Anteil aus [21], so auch der mit über 80-85 % am weitesten häufigsten auftretende Tumortyp, das duktales Adenokarzinom, welches seinen Ursprung im Pankreasgangepithel nimmt [22]. Es entwickelt sich meist, in 70-80 % der Fälle, im Bereich des Pankreaskopfes [23], seltener auch in Pankreascorpus oder –schwanz, infiltriert typischerweise frühzeitig Perineuralscheiden und entlang von Lymph- und Blutgefäßen, um im Folgenden schnell in das retroperitoneale Fettgewebe vorzudringen [24,25].

Die Metastasierung erfolgt zunächst lymphogen peripankreatisch entlang von Lig. hepatoduodenale und A. mesenterica superior, dann sekundär hämatogen am häufigsten hepatisch (mit ca. 65 % aller Metastasen), pulmonal (25-40 %) und in die Nebennieren (bis zu 25 %) sowie oft auch peritoneal [20]. Wie andere Tumorentitäten wird das Pankreaskarzinom nach dem TNM-System (Tumor-Nodus/Metastase) eingeteilt, wobei sowohl die pTNM-Klassifikation nach histopathologischer Evaluierung des Resektates als auch das sich aus dem TNM-Befund ergebende Tumorstadium,

nach dem sich die weitere Therapie richtet, durch die „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC, „Internationale Gemeinschaft gegen den Krebs“) einheitlich definiert [4] sind. Das Tumorstadium ist ein bedeutsamer Prognoseparameter, von dem krankheitsfreies Überleben („disease free survival“: DFS) nach Operation und die Dauer des Gesamtüberlebens („overall survival“: OS) abhängen [26,27].

2.3.2 Grading und Resektionsränder

Pathologisch wird nach dem Grad der Tumordifferenzierung in G1- (gut differenziert, „low-grade“), G2- und G3- (undifferenziert, „high-grade“) Tumoren unterschieden. Hierbei ist die Prognose für high-grade-Tumoren signifikant schlechter als bei einer guten Differenzierung [28]. Außer dem Grading, der Tumorgroße, der Lymphknotenbeteiligung und einer Perineuralscheiden- und Gefäßinfiltration [29] sind eine mikroskopische Tumorfreiheit am definitiven Resektionsrand (R0) und eine Freiheit von Metastasen pathologisch bestimmte Parameter von starker prognostischer Relevanz [7,27].

Dennoch liegt das mediane OS auch bei R0-Resektion bei nicht mehr als 12-18 Monaten, die Rate an Lokalrezidiven beträgt bis zu 60 % [21]. Das kann mit darin begründet sein, dass bis heute keine einheitliche Definition für eine einzuhaltende Mindestgrenze für Schnittrandabstände existiert, ab denen ein Tumorsektat sicher als R0/R1 klassifiziert werden kann, so dass bei geringen Sicherheitsabständen im Resektat trotz vermeintlicher R0-Resektion vor allem retroperitoneal noch Tumorgewebe verbleiben kann. Eine standardisierte pathologische Untersuchung, Definition und Nomenklatur wären essentiell, um eine Prognoseabschätzung erleichtern und auch den R-Status zwischen Studien vergleichen zu können [30]. Dies wird durch konkretere Vorgaben, z. B. in der deutschen AWMF-Leitlinie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.), angestrebt [31].

2.4 Tumormarker und klinische Symptome

Es existiert keine akzeptierte und evidenzbasierte Screeningstrategie für asymptomatische Personen, mit Hilfe derer frühe Tumorstadien erkannt werden können und die die Mortalität senkt. Die Bestimmung des Tumormarkers Carbohydrat-Antigen 19-9 (Ca19-9) dient nicht der Diagnosestellung, sondern ist prä- und postoperativ im Rahmen der Nachsorge bzw. vor und während einer Chemotherapie zur Therapie- und Verlaufskontrolle indiziert. Erhöhungen des Ca19-9 treten auch physiologischerweise

während Menstruation und Schwangerschaft und bei benignen Erkrankungen von Leber, Gallensystem und Pankreas auf, und pathologisch erhöhte Ca19-9-Werte liegen außer beim Pankreaskarzinom (Sensitivität und Spezifität 80-90 %) auch bei Magenkarzinomen, hepatobiliären Karzinomen und Kolonkarzinomen vor (Sensitivität und Spezifität 60 %, respektive 50 und 45 %) [32]. Die bei Diagnose oft erhöhten Ca19-9-Konzentrationen steigen bei einem Tumorwachstum oft exponentiell an. Bei Menschen ohne Lewis-Antigen (Blutgruppe Lewis a/b negativ), etwa 3-7 % der Bevölkerung, ist der Wert hingegen grundsätzlich nicht messbar, da das Glykoprotein von diesen Blutgruppenträgern nicht exprimiert wird und damit keine Ca19-9-Synthese möglich ist [33]. In frühen Erkrankungsstadien sind oft nur geringe, unspezifische Symptome wie Fatigue und Appetitminderung vorhanden. Bei dadurch oft erst spätem Diagnosezeitpunkt bestehen meist schon regionäre Lymphknoten- oder auch Fernmetastasen, so dass bei Diagnosestellung nur noch 10-25 % der Patienten in kurativer Intention operabel sind [20]. In fortgeschrittenem Stadium mit Infiltration benachbarter Organe kann sich ein schmerzloser, extrahepatischer Verschlussikterus manifestieren. Weiterhin kann es beim Fehlen der Gallensäuren im Darm zu Steatorrhö und Malabsorption, bei einem karzinombedingten Verschluss der Vaterschen Papille oder des Ductus choledochus durch Tumorgewebe oder Lymphknotenmetastasen zu einem positiven Courvoisierzeichen kommen [34]. Eine Tumorinfiltration des Plexus coeliacus kann sich durch starke epigastrische, in den Rücken ausstrahlende Schmerzen manifestieren. Eine akute Pankreatitis bei Pankreasgangstauung tritt in ca. 10 % der Fälle auf [13], und auch paraneoplastische Symptome wie eine Thrombophlebitis migrans et saltans (Trousseau-Zeichen) [3], rezidivierende Phlebothrombosen [20] und ein neu aufgetretener Diabetes mellitus kann, vor allem bei älteren Patienten, auf ein Pankreaskarzinom hinweisen [35].

Auch der Allgemeinzustand (AZ) der Patienten, der unter anderem durch den Karnofsky-Index („Karnofsky Performance Status“: KPS) als Skala zur Bewertung der selbstständig verrichtbaren Aktivitäten des Patienten, seiner Hilfsbedürftigkeit und Krankheitszeichen näher beschrieben werden kann, verschlechtert sich bei fortschreitender Erkrankung. Er ist auch ein prädiktiver Faktor für das mediane Überleben [36] und ein wichtiger Parameter des klinischen Therapienutzens, der wiederum mit den Überlebenszeiten korreliert [37].

2.5 Behandlung

2.5.1 Palliative Therapie allgemein

Bei in einem Großteil der Fälle bestehender primärer Irresektabilität bei lokal fortgeschrittenen oder bereits metastasierten Tumoren ohne Aussicht auf R0-Resektion stellt sich die Frage nach der bestmöglichen konservativen palliativen Therapie. Die Hauptziele sind außer einer Besserung der Symptome durch Verringerung von Schmerzen, einem Aufhalten des Gewichtsverlustes im Rahmen der bestmöglichen, unterstützenden Behandlungsmaßnahmen („best supportive care“: BSC), eines Erhalts oder einer Verbesserung der Lebensqualität, dem Beherrschen von Komplikationen, wie Verschlussikterus und Magenausgangsstenose, sowie der Bewältigung psychosozialer Folgen der Erkrankung vor allem auch eine Verzögerung der Tumorprogression mit Verlängerung des progressionsfreien Überlebens („progression free survival“: PFS) und OS.

2.5.2 Chemotherapeutische Behandlung

Zum Zwecke der benannten Behandlungsziele sind Chemotherapien indiziert, sofern möglich. Das Pankreaskarzinom weist jedoch eine hohe Resistenz den meisten Therapien gegenüber auf. Bisher ist kein Therapeutikum bekannt, das eine ausreichende antiproliferative Wirkung für ein kuratives Therapieziel besitzt. Das Tumorwachstum kann aber gehemmt und die Lebensqualität der Patienten verbessert werden.

2.5.2.1 Klinischer Nutzen durch Gem

Ab Mitte der 1990er Jahre wurde die „clinical benefit response“ (CBR) als Verringerung karzinomassoziierter Symptome durch Reduktion der Schmerzintensität oder des täglichen Analgetikabedarfs um $\geq 50\%$ und Verbesserung des KPS um ≥ 20 Punkte für mindestens 4 Wochen als neuer, primärer symptombezogener Studienendpunkt bei der Untersuchung von Gem, zunächst als Zweitlinientherapie nach Progress unter 5-Fluoruracil (5-FU), in die Therapiebeurteilung eingebracht [38]. Es wurde gezeigt, dass ein durch die Therapie erzielter klinischer Nutzen auch mit dem Gesamtüberleben assoziiert ist (HR - mehr hierzu siehe 3.3.5 - für Patienten, bei denen durch Chemotherapie eine CBR erzielt werden konnte, versus Non-Responder: 0,69, 95 % KI: 0,51-0,94, $p=0,013$ [37]). Nach Feststellung einer guten Symptomlinderung [38], einer

mäßigen antiproliferativen Wirkung sowie akzeptabler Toxizität in Phase-II-Studien [39] unter Gem-Therapie wurde auch in der 1997 folgenden Phase-III-Studie mit 126 Patienten von Burris et al. eine Effektivität in der Symptomverringerung bei mäßigem OS-Vorteil unter Erstlinientherapie mit Gem im Vergleich mit 5-FU ermittelt [40]. Sowohl CBR als primärer Studienendpunkt als auch medianes OS zeigten sich in der Gem mit 23,8 % vs. 4,8 % unter 5-FU ($p=0,0022$) bzw. 5,65 vs. 4,41 Monaten ($p=0,0025$) signifikant höher [40]. Seither ist Gem ein Standard-Erstlinienchemotherapeutikum in palliativer Situation, während 5-FU mit oder ohne Folinsäure nicht zur alleinigen palliativen Therapie indiziert ist [27]. Gem ist ein Nukleosidanalogen, das als Prodrug intrazellulär zur wirksamen Form metabolisiert wird und als Antimetabolit fungiert. Der Einbau des aktiven Gemcitabintriphosphat in die DNA hemmt deren weitere Synthese und führt zur Apoptose [41].

2.5.2.2 Weitere Chemotherapien

Eine Alternative zur alleinigen Gem-Behandlung ist der Zusatz von Erlotinib, der die Tyrosinkinase des epidermalen Wachstumsfaktorenrezeptors („Epidermal Growth Factor Receptor“) EGFR inhibiert, welcher in > 90 % der Pankreaskarzinome überexprimiert ist [42]. Seine folgenden Signaltransduktionswege spielen eine wichtige Rolle in der Entwicklung des Pankreaskarzinoms, da sie Tumorzellproliferation, Neovaskularisierung und Apoptoseresistenz mit kontrollieren [43]. Andere gezielte Therapeutika („targeted therapies“), die an verschiedenen hintereinandergeschalteten Ebenen der Signaltransduktion einer Tumorzelle ansetzen können, sind nicht indiziert [27].

In den letzten Jahren wurden signifikante Überlebensvorteile durch zwei weitere Kombinationstherapien gezeigt. Die erste dieser Therapiekombinationen beinhaltet 5-FU und dessen Wirkverstärker Folinsäure gemeinsam mit dem Topoisomerase-I-Inhibitor Irinotecan und Platinanalogon Oxaliplatin (FOLFIRINOX) [44], die zweite Gem zusammen mit nab-Paclitaxel [45]. Andere Chemotherapeutika wie Capecitabin und Oxaliplatin sollen laut S3-Leitlinie nicht standardmäßig mit Gem zur Erstlinientherapie kombiniert werden [27]. Capecitabin wirkt als oral einnehmbares Prodrug von 5-FU als Antimetabolit und hemmt die Thymidilatsynthese [46], während Oxaliplatin die DNA-Synthese durch Quervernetzung ihrer Stränge hemmt und synergistisch in Kombination mit Fluoropyrimidinen wirkt [47]. Letzteres ist gemeinsam mit 5-FU und Folinsäure (OFF) zur Zweitlinientherapie beim Progress in palliativer Situation indiziert [27].

2.5.3 Operative Behandlung

2.5.3.1 Allgemeines

Bei potentieller R0-Resektabilität sollte keine alleinige anderweitige Therapie als die operative Entfernung des Pankreaskarzinoms erfolgen [27], welche bei begrenzter Wirkung von Chemo- und Radiotherapien den einzigen kurativen Therapieansatz bietet [48]. Die 5-JÜR kann hiermit auf ca. 10-20 % [49,50] und das mediane Überleben je nach Studie von 4,9 auf 14,3 Monate ($p < 0,0001$) [51] bzw. 12 [52] bis 14,8 Monate [53] gesteigert werden [54]. Es existiert auch keine evidenzbasierte Empfehlung einer neoadjuvanten Therapie bei Patienten mit resektablen Pankreaskarzinomen [27], denn in ca. einem Fünftel der Fälle kommt es während einer solchen Therapie zum Progress [55], und auch hinsichtlich des krankheitsfreien und Gesamtüberlebens besteht kein Vorteil gegenüber der adjuvanten Therapie [27,56]. Da bei Diagnosestellung oft schon Truncus coeliacus, A. mesenterica superior, A. hepatica oder Plexus coeliacus infiltriert sind oder eine Peritonealkarzinose oder Fernmetastasen bestehen [51], sind nur 10 – 30 % der Patienten zu diesem Zeitpunkt noch operabel [50,57]. Auch wird in etwa 10 % der Fälle bei Operationen kurativer Intention letztlich intraoperativ eine bereits bestehende Metastasierung festgestellt [58]. Während bei einem begrenzten Befall der V. mesenterica sup., V. portae oder V. lienalis eine partielle Gefäßresektion mit folgender Reanastomosierung oder ein Ersatz mit Gefäßprothesen zum Erreichen einer R0-Resektion durchgeführt werden kann [27,59], wird eine Resektion bei einer Infiltration der Arteria mesenterica superior oder des Truncus coeliacus nicht mehr empfohlen [60]. Palliative Resektionen, z. B. beim Vorliegen hepatischer Metastasen, sind i. d. R. nicht indiziert, da das Überleben hierdurch im Vergleich zur palliativen Behandlung nicht verlängert werden zu können scheint [21,61]. Da der Lymphknotenstatus das Langzeitüberleben signifikant beeinflusst [53,62], wird bei der Pankreatektomie außerdem eine onkologisch ausgerichtete Lymphknotendissektion durchgeführt [59].

2.5.3.2 OP-Techniken

Es existieren verschiedene Techniken zur Pankreaskopfresektion, wie die nach Kausch-Whipple, bei der Pankreaskopf, Duodenum, distaler Ductus choledochus, Gallenblase und etwa ein Drittel des distalen Magens entfernt werden. Die Kontinuität wird durch eine Hepatiko-, eine Pankreatiko- und Gastrojejunostomie wiederhergestellt

[63]. Diese Operationstechnik wird vor allem bei großen Karzinomen mit Tumorinfiltration des Bulbus duodeni durchgeführt. Eine zweite mögliche OP-Technik ist die pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie nach Traverso-Longmire (PPPD). Hierbei erfolgt die En-bloc-Resektion wie oben beschrieben; indes wird der Magen vollständig belassen, so dass eine physiologische Magenentleerung mit Kontinuitätswiederherstellung mittels Pylorojejunostomie [64] erhalten werden kann. Bei Tumoren des Corpus oder der Cauda pancreatis werden die subtotale Pankreaslinksresektion, bei der Pankreasschwanz, Milz und teils auch das Pankreascorpus reseziert werden, oder die totale Pankreatektomie (ca. 15 % der Fälle [51]) durchgeführt. Bei kompletter Tumorentfernung ist das mediane OS bei solchen Eingriffen trotz der dort signifikant größeren Tumoren nicht schlechter als bei Tumoren im Pankreaskopf [65].

2.5.4 Adjuvante Chemotherapie

Laut einer Populationsstudie mit 10612 Patienten kann durch eine Operation des Pankreaskarzinoms das mediane Überleben deutlich von 3,5 auf 13 Monate gesteigert werden [66]. Dennoch ist die Effektivität der alleinigen Operation begrenzt, denn selbst im Falle einer Diagnose in operablem Tumorstadium und folgender R0-Resektion in kurativer Absicht als einzige ein Langzeitüberleben fördernde Behandlungsoption ist seine Prognose bei einer Rezidivrate von über 80 – 90 % [67], wovon der Großteil innerhalb der ersten zwei Jahre nach OP auftritt [68], schlecht; die Gesamtüberlebenszeiten überschreiten selten fünf Jahre [69]. Bei Autopsien von an Pankreaskarzinomen verstorbenen Patienten mit erfolgter Resektion zeigte sich, dass 70-85 % der Patienten letztlich an einem systemischen Rezidiv sterben [70]. Auch im peripheren Blut oder Knochenmark können teils Pankreaskarzinomzellen nachgewiesen werden [71,72]. Es ist nicht erwiesen, dass diese von prognostischem Wert für das postoperative OS sind [71–73], die Erkrankung ist dennoch vermutlich in den meisten Fällen auch in frühen Stadien schon als eine Systemische zu sehen. Dies wird auch durch Studien, die bei als operabel evaluierten Patienten bereits anderweitig nicht detektierte hepatische oder peritoneale Mikrometastasen [74] und auch bei mikroskopisch tumorfreien Lymphknoten durch PCR und Immunhistochemie einen Tumorbefall feststellten, untermauert [75]. Daher ist eine lokale, operative Tumorkontrolle allein nicht ausreichend zur Behandlung des Pankreaskarzinoms; multimodale Therapiestrategien mit Anschluss einer adjuvanten Chemotherapie an die OP sind unabhängig vom Tumorstadium anzustreben.

2.5.4.1 Adjuvante Therapiestandards: Chemotherapeutische Behandlung

Das mediane DFS nach Operation des Pankreaskarzinoms ohne adjuvante Therapie von ca. 6,7-8 Monaten [68,76] kann mittels adjuvanter Chemotherapie deutlich gesteigert werden. Auf der Basis multizentrischer, prospektiver Phase-III-RCTs („randomized, controlled trial“: randomisierte, kontrollierte Studie) wie der CONKO-001-Studie (n = 368), ESPAC-1-Studie (n = 541) und ESPAC-3-Studie (n = 1088) gilt die Chemotherapie mit Gem, alternativ bei Kontraindikation für Gem mit 5-FU plus Folinsäure, als Standard im adjuvanten Therapiekontext, da sie nicht nur das DFS und das OS, sondern auch das Langzeitüberleben („Kuration“) signifikant zu steigern im Stande sind [27]. Das mediane DFS war in der CONKO-001-Studie unter Gem-Therapie auf 13,4 Monate (95 % KI, 11,4-15,3 Monate) versus 6,9 (95 % KI, 6,1-7,8) Monate unter alleiniger Beobachtung erhöht ($p < 0,001$) [11]; das mediane OS betrug 22,8 (95 %-KI: 18,5-27,2 Monate) versus 20,2 Monate (95 %-KI: 17,7-22,8 Monate) bei einem HR für Tod von 0,76 (95 % KI: 0,61-0,95; $p = 0,01$) [76] in der Behandlungs- im Vergleich zur Beobachtungsgruppe. In der ESPAC-3-Studie zeigte sich nach adjuvanter Chemotherapie ein medianes OS von 23,0 (95 % KI: 21,1-25,0) Monaten in der 5-FU/Folinsäuregruppe versus 23,6 (95 % KI: 21,4-26,4) Monate in der Gem-Gruppe ($p=0,39$), das PFS (14,1 bei 5-FU, 14,3 bei Gem) und die Lebensqualität unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen [12]. Die ESPAC-3-Studie zeigte, dass bei der Behandlung von 5-FU häufiger mukosale unerwünschte Wirkungen, vor allem Stomatitiden und Diarrhoe ($p < 0,001$), auftreten, während Gem häufiger Thrombopenien induzierte ($p=0,003$) [12]. Die beiden Therapeutika Gem und 5-FU sind somit in adjuvanter Nutzung gleichwertig effektiv, die Gem-Therapie ist aber weniger toxisch, weshalb bei Unverträglichkeit gegenüber Gem zu FF gewechselt werden sollte [27]. Die adjuvanten Therapien erfolgten in den meisten der bisher durchgeführten Studien jeweils sechs Monate lang, es besteht aber noch Unklarheit über ihre optimale Dauer. Gezeigt wurde jedoch, dass der Abschluss aller sechs Therapiezyklen ein Prädiktor für ein längeres OS ist, während eine Verzögerung des Therapiebeginns um bis zu 12 Wochen nicht mit einem kürzeren Überleben assoziiert war [77]. Außerdem ergab die Untersuchung einer 12-monatigen adjuvanten Chemotherapie mittels Gem mit oder ohne den Multi-Kinase-Inhibitor Sorafenib innerhalb der CONKO-006-Studie [78] keinen Anhalt für eine Verbesserung von DFS und OS beim Zusatz von Sorafenib zu Gem und im Vergleich zur allgemein üblichen, sechsmonatigen adjuvanten Behand-

lungsdauer mittels Gem. Das mediane OS war mit medianen 17,6 Monaten um mehrere Monate bei alleinigem Einschluss von R1-resezierten Patienten geringer als in anderen Studien mit adjuvanter sechsmonatiger Therapie [79].

2.5.4.2 Adjuvante Radiochemotherapie

Obgleich im angloamerikanischen Raum noch etabliert, wird eine adjuvante Radiochemotherapie (CRT) außerhalb von RCTs nicht empfohlen [27]. Gegenüber alleiniger Beobachtung konnten in einigen Studien mit teils geringer Patientenzahl nur zum Teil signifikante Überlebensvorteile nachgewiesen werden, etwa in der GITSG-Studie mit 43 Patienten, in der die langfristige adjuvante Behandlung mittels Bolus-5-FU plus Radiotherapie und anschließender 5-FU-Therapie gegen Beobachtung verglichen wurde. Dort zeigte sich ein Überlebensvorteil von 20 vs. 11 Monaten, $p=0,05$ [80]. Auch in der EORTC-Studie bei Untersuchung von Patienten mit periampullärem Karzinom und 114 mit Pankreaskopfkarcinom mit Vergleich von 5-FU plus Radiotherapie ohne folgende Chemotherapie mit alleiniger Beobachtung ergab sich ein etwas, aber nicht signifikant längeres, medianes OS von 24,5 Monaten unter CRT versus 19 Monate unter Beobachtung, $p = 0,208$ [81]. In der RTOG 9704-Studie, in der das Outcome unter Gem vs. 5-FU-Therapie vor und nach adjuvanter CRT verglichen wurde, zeigte sich kein signifikanter Unterschied im med. OS von 20,5 vs. 17,1 Monate zwischen den Gruppen, sondern in der multivariablen Analyse nur ein Trend für ein längeres OS unter Gem bei Pankreaskopfkarcinombehandlung ($p=0,08$) [82]. Die ESPAC-1-Studie mit 289 Patienten mit den Gruppen 1) Chemotherapie mit 5-FU und Folinsäure oder 2) CRT, 3) CRT und Chemotherapie nach OP in kurativer Absicht und 4) alleinige Beobachtung nach OP in kurativer Absicht zeigte sogar ein signifikant kürzeres Überleben in der CRT- Gruppe (med. OS: 15,9 vs. 17,9 Monate, $p=0,05$), während ein signifikant längeres OS für Chemotherapie versus keine Chemotherapie festgestellt wurde (20,1 vs. 15,5 Monate, $p=0,009$) [83].

2.5.5 Unklarheiten zur bestmöglichen Behandlung von Pankreaskarzinomrezidiven nach OP und adjuvanter Chemotherapie

Es wurde vielfach in Studien nachgewiesen, dass die adjuvante Behandlung mit Gem bei akzeptablen unerwünschten Wirkungen sowohl zur Verlängerung des rezidivfreien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens führt. Trotz adjuvanter Therapie nach potentiell kurativer OP kommt es in den allermeisten Fällen (ca. 74-80 % [84]) innerhalb

von 2-4 Jahren postoperativ [11,12] dennoch zum Rezidiv mit limitierter Prognose bei geschätzten 5-JÜR von 20-21 % [76,83]. Je nach Studie wurde von 10-JÜR von 5,3 [84] bis 13 % [85] bei einer bei einem Teil der untersuchten Patienten durchgeführten adjuvanten Therapie oder, wenn diese bei allen Patienten durchgeführt wurde, maximal 20,7 % [76] berichtet. Nach einer gewissen Zeit der Erkrankungskontrolle durch OP und anschließende Chemotherapie ergibt sich daher bei ausbleibender Heilung und weiterhin hohen Fernmetastasierungsraten von ca. 60 [83] bis über 70 % [82] beim Rezidiv die Frage nach einer Folgetherapie mit bestmöglicher Wirkung auf Tumorlast und Lebensqualität, die möglichst auch das PFS und die mediane OS-Rate verlängert. In solch einer Situation gibt es verschiedene Therapieansätze. Die Leitlinie des „National comprehensive cancer network“ (NCCN), ein Verbund von 25 amerikanischen onkologischen Zentren, empfiehlt mit niedriger Evidenz (der Kategorie II b) zunächst eine Biopsie des bildgebend detektierten, erneut aufgetretenden Tumorherdes [86]. Bei isoliertem Lokalrezidiv (ILR) soll eine CRT in Betracht gezogen werden, während laut deutscher S3-Leitlinie in einer solchen Situation alle möglichen Optionen einer lokalen Therapie einschließlich CRT und erneuter Resektion in Betracht gezogen werden sollten [27]; es erfolgt keine konkrete Empfehlung bezüglich eines bestimmten Chemotherapeutikums in diesem Kontext.

2.5.5.1 Reoperation

Häufig kann keine Re-Resektion erfolgen, da sich die OP-Indikation auf Lokalrezidive ohne Fernmetastasen beschränken sollte [87] und bei 61,5 bis über 75 % [67,68,82,87] der Patienten mit Rezidiv bei dessen Diagnose bereits eine Fernmetastasierung mit oder ohne zusätzliches Lokalrezidiv vorliegt. Nicht selten werden auch multiple Rezidivlokalisationen simultan diagnostiziert [68]. Wie auch bei als operabel evaluierten Befunden bei Primärdiagnose [71,88] sind radiologisch nicht darstellbare Mikro-metastasen, die sich erst während operativer Evaluationen offenbaren, mit ca. 40 % [67] und auch die intraoperative Feststellung einer lokalen Inoperabilität mit ca. 30 % [67] häufig. In Fällen mit alleinigem Lokalrezidiv ist nach einer Re-Operation laut retrospektiver Studien das mediane Überleben im Vergleich zu lokal nichtresektablen oder fernmetastasierten Rezidiven signifikant verlängert [67,87], wobei als signifikante Einflussfaktoren auf ein längeres OS nach Zweitoperation ein längeres DFS > 20 Monate bereits nach der ersten OP [89], ein R0-Re-Resektionsstatus und eine Ca-19-9-

Höhe < 400 U/ml [67] eruiert wurden. Auch bei Durchführung von Reoperationen werden teils zusätzlich intraoperative Radiotherapie (IORT) und erneute prä- oder postoperative Chemo- oder Radiochemotherapien [67] zur Verlängerung des OS mit unklarer Wirksamkeit angewandt.

2.5.5.2 Radio- und Radiochemotherapie als Rezidivtherapieoptionen

In retrospektiven Analysen mit oft geringer Patientenzahl [90,91] konnten auch für die CRT, teils mit anschließender stereotaktischer Radiotherapie [90], Wirkung und Verträglichkeit gezeigt werden [91,92], wobei Gem die strahlentherapeutische Wirkung unterstützen kann [93]. Alleinige Radiotherapien werden bei der Therapie von Lokalrezidiven seltener durchgeführt [94,95]. Ein Vergleich all dieser Therapieoptionen erfolgte nicht im Kontext isolierter Lokalrezidive, sondern primär lokal fortgeschrittener Pankreaskarzinome, wo eine Metaanalyse von RCTs ein signifikant längeres OS unter CRT als unter alleiniger Strahlentherapie zeigte, während das Überleben bei CRT mit anschließender Chemotherapie, verglichen mit alleiniger Chemotherapie, vergleichbar war [96]. Dies weist wiederum auf die herausragende Rolle von Chemotherapien als Behandlungsoption des Pankreaskarzinoms hin, die in jedem Falle - wenn irgend möglich - entsprechend der deutschen S3-Leitlinie durchzuführen sind wenn, wie bei einem Großteil der Rezidive, Fernmetastasen vorliegen.

2.5.6 Ziel der Arbeit

2.5.6.1 Ermittlung von Überlebenszeiten ab chemotherapeutischem Rezidivtherapiebeginn

Wenn es bereits während der adjuvanten Therapie zum Rezidiv kommt, muss eine Therapieumstellung erfolgen. Kann die sechsmonatige, adjuvante Gem-Behandlung nach Operation mit kurativer Intention hingegen planmäßig beendet werden und zeigt sich ein Tumorrezidiv erst später, stellt sich die Frage, ob dasselbe Chemotherapeutikum wie adjuvant bereits genutzt, erneut verwendet werden sollte, oder ob besser ein anderes zum Einsatz kommen sollte. Mangels separater Untersuchungen zum Thema und fehlendem Konsens über ein Standardvorgehen im Rezidivfall bleibt bisher unklar, welches in so einem Behandlungskontext das bestmöglich wirksame Chemotherapie-regime ist und daher empfohlen werden kann.

Deshalb soll in dieser Arbeit zunächst untersucht werden, welche Therapieformen im vorliegenden Kollektiv wie häufig beim Rezidiv genutzt wurden und dann der Fokus auf

die im metastasierten Stadium alleinig leitliniengerechte Therapieform, die Chemotherapie, gelegt werden. Im Speziellen soll untersucht werden, welche Therapeutika verabreicht wurden und wie lang PFS und OS ab Beginn der palliativen Erstlinienchemotherapie jeweils waren und ob es zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede gab.

2.5.6.2 Bisher unklares Outcome bei palliativer Zweitnutzung von Gem als Mono- und Kombinationstherapie

Auch in Studien, in denen das OS nach Resektion mit [76,97] oder ohne adjuvante Therapie ermittelt wurde [98], wurde größtenteils nicht über die Art der therapeutischen Interventionen beim Rezidiv berichtet; auch PFS und OS-Dauer ab palliativem Therapiebeginn werden in den seltensten Fällen aufgeführt, sondern lediglich verallgemeinernd, dass beim Rezidiv – mehr oder weniger wohl - alle Patienten Chemotherapie mit oder ohne Bestrahlung erhielten [98]. Teils wurde Gem als in einem Großteil der Fälle verabreichtes Rezidivtherapeutikum benannt [76,82] und somit eine Zweitnutzung von Gem nach adjuvantischem Gebrauch praktiziert. In der RTOG-9704-Studie wurden 77 der 221 adjuvant mit Gem und Radiotherapie behandelten Patienten (35 %) unabhängig von der Rezidivlokalisierung palliativ erneut chemotherapeutisch behandelt, 60 % davon wieder mittels Gem [82], ohne Untersuchung der Überlebenszeiten ab Zweitnutzung. Bislang gibt es keine Untersuchungen dazu, ob die Wirkung von Gem bei einem zweiten Gebrauch in palliativem Kontext durch die adjuvante Vortherapie mit Gem beeinträchtigt sein könnte. Deshalb soll als ein Schwerpunkt die Zweitnutzung von Gem ausgewertet und untersucht werden, ob es Anhaltspunkte für eine relative Resistenz bei einer Mehrfachnutzung nach adjuvantischem Erstgebrauch gibt. Bei widersprüchlichen Studienergebnissen zum Outcome bei Kombinationstherapien mit Platin- und Pyrimidinanaloga und Gem [99–101] soll weiterhin auf Unterschiede im Überleben bei der Rezidivtherapie mit Gem-Mono- und -kombinationstherapie untersucht werden. Zusätzlich soll die Frage beantwortet werden, in welchen Fällen welche anderen Chemotherapien als Gem genutzt wurden und das jeweilige Outcome dazu ins Verhältnis gesetzt werden.

2.5.6.3 Frage nach dem Behandlungseffekt durch Gem bei Rezidiven im ersten halben Jahr nach adjuvanter Therapiebeendigung und bei später auftretenden Rezidiven

Ein weiteres Hauptaugenmerk soll auf die Frage gelegt werden, ab wann Gem beim

Rezidiv erneut verwendet wurde. Die deutsche S3-Leitlinie gibt keinen konkreten krankheitsfreien Zeitraum ab Beendigung der adjuvanten Behandlung an, nach dem sich die Therapiewahl im palliativen Kontext richten sollte und ab dem unter Umständen eine erneute Gem-Nutzung möglich ist. Die NCCN-Leitlinie hingegen macht die Art der Empfehlung einer erneuten Therapie von Fernrezidiven abhängig von der Zeitspanne zwischen adjuvanten Therapieabschluss und Rezidivzeitpunkt. Hierbei wird im Falle früher Rezidive, die vor Ende eines halben Jahres nach Beendigung der adjuvanten Therapie diagnostiziert werden, ein Wechsel auf ein zuvor noch nicht genutztes Chemotherapieregime empfohlen, bei späteren Rezidiven die Anwendung des gleichen Chemotherapeutikums, das bei der adjuvanten Therapie genutzt wurde [86].

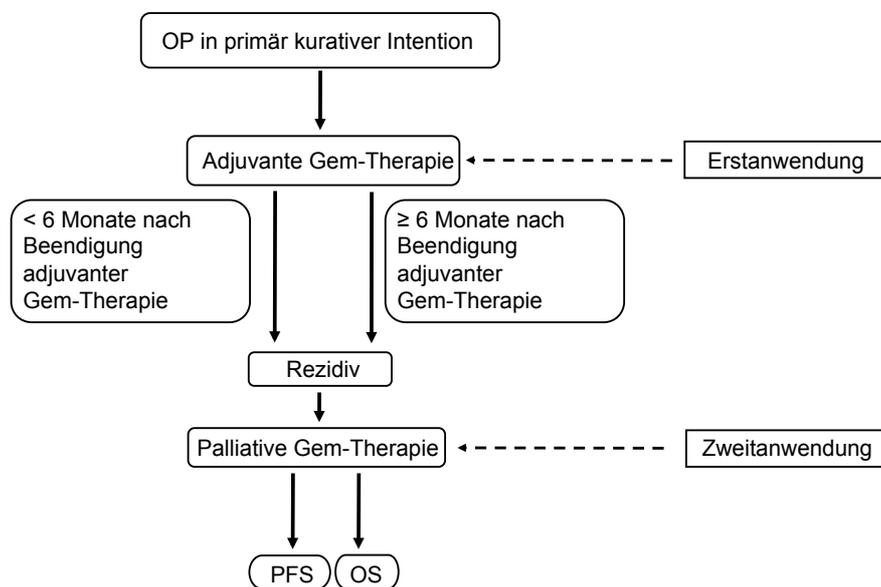


Abbildung 3: Untersuchung von in kurativer Intention Operierten mit anschließender, sechsmonatiger Gem-Therapie und palliativer Zweitnutzung von Gem beim Rezidiv, mit jeweils frühen Rezidiven innerhalb des ersten halben Jahres nach Beendigung der adjuvanten Therapie oder ab 6 Monaten nach adjuvanten Therapieabschluss

Unabhängig vom Rezidivzeitpunkt wird die Anwendung von BSC und, wenn möglich, der Einschluss der Patienten in klinische Studien empfohlen, wobei jedoch in nicht wenigen Studien zur palliativen Erstlinientherapie jegliche Form der vorherigen Chemotherapie als Ausschlusskriterium formuliert ist [44,102,103].

Analog zu den NCCN-Empfehlungen gehört zu den Einschlusskriterien einiger Studien zur Erstlinienbehandlung eine Beendigung der adjuvanten Chemotherapie vor mehr als sechs Monaten [36,102], während in manchen Studien auch Patienten ab 3 Monaten Abstand [104] oder > 12 Monaten [99] eingeschlossen wurden. In den NCCN-Empfehlungen werden keine Studien als Datengrundlage für die Auswahl der

Erstlinientherapie beim Rezidiv benannt, und es existiert aufgrund mangelnder Daten kein Konsens hierzu.

Daher bleibt bislang unklar, ob auch nach einer verhältnismäßig kurzen Behandlungspause innerhalb einer Zeitspanne von sechs Monaten nach Ende der sechsmonatigen, adjuvanten Therapie- Gem im klinischen Alltag im palliativen Therapiekontext erneut genutzt wird und ob seine Wirkung dann mit der bei späteren Rezidiven vergleichbar ist. Deshalb sollen auch diese Aspekte der Rezidivbehandlung hier untersucht werden. Letztlich sollen des weiteren die Fragen a) ab welcher medianen, therapiefreien Zeitspanne zwischen adjuvanter Therapiebeendigung und Rezidiv Gem möglicherweise ein zweites Mal verwendet werden könnte und b) wann andere Therapieschemata ohne Gem bezüglich ihrer Wirkung gegebenenfalls als vorteilhafter für das Patientenoutcome erscheinen könnten, bearbeitet werden. Auch hierzu bestehen keinerlei mir bekannte Publikationen.

2.5.6.4 Palliative Erstlinientherapie mittels Gem in verschiedenen Therapiekontexten

Häufig erfolgt in Studien eine Stratifikation nach lokal inoperabel vs. metastasiert [36,99], teils mit signifikanten Überlebensunterschieden zwischen den Gruppen [99,104,105]. Die Stratifikation nach Therapiekontext ist bei der Durchführung von Studien zur palliativen Erstlinienbehandlung hingegen nicht üblich, oft werden Patienten mit Erstdiagnose im palliativen Erkrankungsstadium und Patienten mit Rezidiven nach OP mit oder ohne adjuvante Therapie zusammengefasst, teils ohne genaue Aufschlüsselung der Häufigkeit voroperierter Patienten [36,99] und ohne Unterscheidung zwischen palliativer Erst- und Zweitnutzung von Gem. Andernorts wird die genaue Anzahl zuvor Operierter mit [102] oder in den meisten Fällen ohne adjuvante Therapie aufgeführt [95,105,106]. Auch PFS und OS werden selten gesondert nach palliativer Ersttherapie oder einer Behandlung nach OP mit oder ohne adjuvante Gem-Therapie ausgewertet. Dies erfolgte aber z. B. in einer Publikation von Van Cutsem et al., wo 86 von 688 (12,5 %) Patienten zuvor in kurativer Absicht operiert worden waren, während die Diagnose der restlichen Patienten primär palliativ erfolgte [104]. Es wurde dort auf eine Tendenz für ein längeres OS (229 vs. 185 Tage, $p=0,09$) nach erfolgter Operation hingewiesen.

In der deutschen S3-Leitlinie wird bei einer Fernmetastasierung nicht zwischen Rezidiv und palliativer Situation bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Erkrankungs-

stadium, in dem eine Operation in kurativer Intention nicht mehr möglich ist, unterschieden [27], und es liegen kaum Untersuchungen vor, die die Frage nach einem PFS- oder OS-Unterschied zwischen Gruppen mit unterschiedlichem Therapiestatus näher beleuchten. Bisher wurden hierbei nie die Überlebenszeiten von Patienten nach OP mit adjuvanter Therapie im Vergleich zu dem primär palliativ Behandelten evaluiert; bei der einen Studie wurde nur das OS, nicht das PFS beobachtet [107], bei einer zweiten zusätzlich zum med. OS auch die Zeit bis zum Therapieversagen („time to treatment failure“: TTF) [108].

Durch eine Analyse des Outcomes - repräsentiert durch PFS und OS ab Erstlinientherapiebeginn mit Gem - von Patienten nach OP mit und ohne adjuvante Gem-Behandlung oder bei Therapiebeginn in inoperablem Stadium kann hier nach unserem Wissen erstmalig die chemotherapeutische Wirkung von Gem bei Zweit- bzw. Erstnutzung bei Patienten in einheitlicher, palliativer Behandlungssituation verglichen werden.

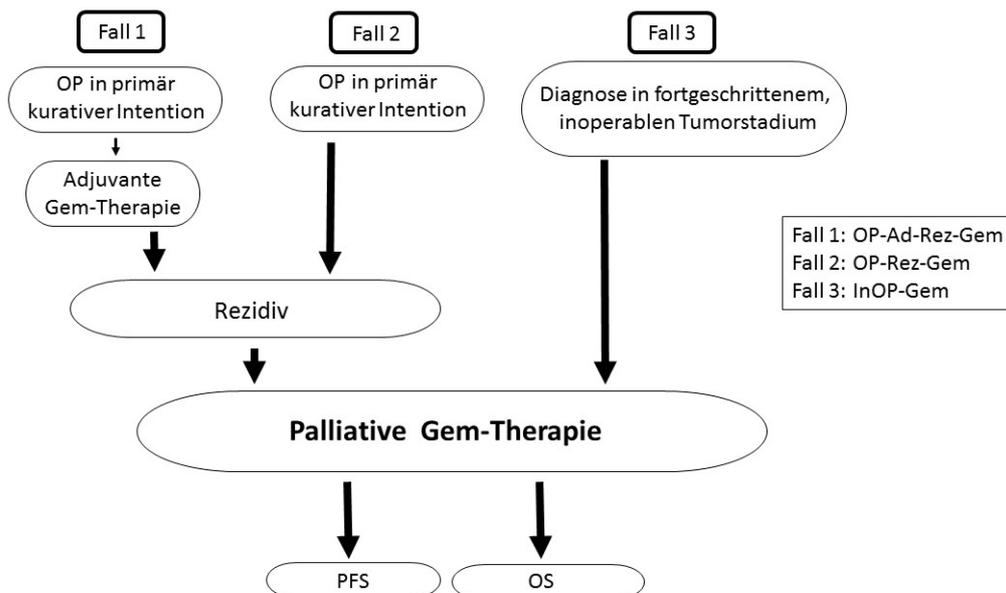


Abbildung 4: Palliative Gem-Therapie nach primär kurativ intendierter Operation mit (OP-Ad-Rez-Gem) oder ohne adjuvante Anschlusstherapie (OP-Rez-Gem) oder in primär inoperabler Therapiesituation (InOP-Gem)

Eine solche Prüfung des Ansprechens auf Gem im Rahmen seiner Zweitnutzung (OP-Ad-Rez-Gem) könnte zur Evaluation dessen beitragen, ob sich seine Wirkung bei einer Mehrfachnutzung im Vergleich zur Erstanwendung (OP-Rez-Gem bzw. InOP-Gem) unterscheidet, und als Ergänzung seiner Wirkungsbeurteilung im Vergleich zu anderen

Rezidivtherapeutika nach OP und adjuvanter Behandlung (siehe 2.5.6.1 und 2.5.6.2) dienen.

2.5.6.5 Status nach OP und adjuvanter Behandlung als signifikanter Einflussfaktor auf die Überlebenszeiten ab Beginn der palliativen Erstlinientherapie

Als weiterer Aspekt des Outcomevergleichs beim Rezidiv wird untersucht werden, ob Basisdatenparameter, Tumorcharakteristika und der Status nach OP mit oder ohne adjuvante Vortherapie mit Gem signifikante Einflussfaktoren auf PFS und OS ab Erstlinientherapiebeginn sind. Im Falle einer Signifikanz soll wiederum geprüft werden, ob diese unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben ab Behandlungsbeginn des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms sind.

3 Material und Methoden

3.1 Primäre und sekundäre Zielkriterien

Die Wirkung verschiedener Therapien und deren Andauern kann durch unterschiedliche Parameter objektiviert werden. Zum Vergleich der verschiedenen Therapieeffekte werden als primäre Endpunkte im palliativen Erstlinientherapiekontext PFS und OS herangezogen. Das PFS als ein direktes Maß des Behandlungseffektes auf die Tumormassentlast berücksichtigt das klinisch relevante Ereignis „Tod“ und kann auch als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben genutzt werden. Es ist als Endpunkt auch deshalb sinnvoll, weil teils weitere Therapielinien folgen, die das OS beeinflussen können, und beim OS auch andere Todesursachen als das Versterben am Pankreaskarzinom eingehen. Ein signifikanter Effekt einer Therapie auf das PFS sagt jedoch nicht verlässlich voraus, ob und welchen Effekt die Therapie auf das OS hat. Als weiterer Untersuchungsendpunkt soll daher auch das mediane OS berechnet werden, da das Ereignis „Tod“ als hartes Kriterium unter allen möglichen Studienendpunkten am eindeutigsten zu bewerten und der Goldstandard [109] für Therapieerfolge ist. Eine Verlängerung im OS ist von direktem Nutzen für die Behandelten. Dabei soll auch das Überleben ab Beginn der palliativen Erstlinientherapie gesondert als härtestes Kriterium für die Therapieeffizienz beim Rezidiv ermittelt werden, da das mediane Gesamt-OS nach der OP auch maßgeblich vom krankheitsfreien Überleben, also der Überlebenszeit, die schon vor Beginn der Rezidivtherapie verbracht wird, bestimmt wird. Diese ermittelten Überlebenszeitwerte werden jeweils nach den einzelnen

Therapiegruppen aufgeschlüsselt. Die medianen PFS- und OS-Zeiten werden weiterhin bei Patienten, die Gem ≤ 6 Monate nach versus > 6 Monate nach dem adjuvanten Therapieende erneut erhielten, ermittelt und miteinander verglichen.

Als weiteres Zielkriterium soll die Entwicklung des Tumormarkers Ca19-9 unter der Therapie dargestellt und verglichen werden, um eventuell Rückschlüsse auf das Therapieansprechen und eine Reduktion der Tumormasse in den einzelnen Therapiegruppen ziehen zu können. Zusätzlich wird analysiert, ob die Dauer der adjuvanten Vortherapie und des DFS zwischen den Therapiegruppen in signifikanter Weise voneinander abweichen. Ferner soll ein Vergleich der Zeitspannen zwischen Erstdiagnose mit oder ohne OP oder Rezidivfeststellung und jeweiligem Chemotherapiebeginn zwischen den Gruppen stattfinden, um beurteilen zu können, ob etwaige Überlebensunterschiede mit durch eine Verzögerung des Therapiebeginns bedingt sind. Außerdem sollen Subgruppenanalysen zur Untersuchung der Häufigkeit von Prognosefaktoren wie R-Status, Tumordifferenzierung und TNM-Status beim Diagnosezeitpunkt und zu Beginn der palliativen Erstlinientherapie erfolgen. Statistische Tests sollen dann zeigen, ob sich die Häufigkeiten zwischen den verschiedenen Subgruppen signifikant unterscheiden. Um evaluieren zu können, ob die erstlinientherapeutische Wirkung von Gem in den einzelnen Untergruppen je nach Vorbehandlung signifikant verschieden ist und etwa, ob der Status „Therapie nach OP mit oder ohne adjuvante Gem-Gabe“ (OP-Ad-Rez-Gem bzw. OP-Rez-Gem) ein unabhängiger Prognosefaktor ist oder PFS und OS sich je nach etwaigen anderen Faktoren wie Rezidivlokalisierung und Ort der Metastasierung, KPS und Tumormarker signifikant unterscheiden, soll eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt werden.

3.2 Auswahl des Patientenkollektivs und Datenerfassung

3.2.1 Datengrundlage und Art der Studie

Die Datengrundlage bildeten Patienten, die zwischen 1991 und 2014 an der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, wegen eines Pankreaskarzinoms (ICD-10-Codes C25.x) chemotherapeutisch behandelt wurden. Die 702 Akten der genannten Patientengruppe wurden ausfindig gemacht und relevante Daten zur weiteren Untersuchung in ein Onlinearchiv übernommen. Dieses Onlinearchiv wurde nach einer Literaturrecherche zum Thema Pankreaskarzinom in der Meta-Datenbank „Pubmed“ zu diesem Zwecke neu erstellt. Anhand gesichteter, wichtiger Publikationen

zur chemotherapeutischen Behandlung des Pankreaskarzinoms (wie [40,44,45,76,110,111]) wurde entschieden, welche Daten aus den Patientenakten als besonders relevant für die Untersuchungen eingestuft und teils als prognoserelevant vermutet werden konnten. Diese wurden dann aus den Akten extrahiert und in die Datenbank übernommen. Teils wurden auch das SAP-System der Charité und das Dokumentationssystem „megaMANAGER“ zur Sichtung von Arztbriefen, radiologischen Befunden, Laborwerten und zum Nachvollziehen von Krankenhausaufenthalten und Krankheitsverläufen herangezogen. Es handelt sich damit um eine retrospektive, klinische Studie prospektiv monozentrisch gesammelter Daten mit sekundärer Datenanalyse ohne Randomisierung und Verblindung.

3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die hier vorliegende Arbeit ist als Einschlusskriterium die histologisch gesicherte Diagnose eines exokrinen Adenokarzinoms zu nennen. Tumorentitäten wie Azinuszellkarzinome oder muzinöse Zystadenokarzinome sowie muzinöse und azinöse Adenokarzinome sollen nur in ihrem prozentualen Anteil erfasst, in die weitere Betrachtung aber nicht einbezogen werden, da die verschiedenen Tumortypen unterschiedliche Prognosen haben und der histologische Karzinomsubtyp ein unabhängiger Prädiktor für das krankheitsspezifische Überleben bei Pankreaskarzinompatienten ist [112]. Das mediane OS der resektablen Azinuszellkarzinompatienten etwa beträgt ca. 57 Monate, bei bereits vorliegender Metastasierung 20 Monate [113], und auch die muzinösen Adeno- und Zystadenokarzinome haben beispielsweise eine deutlich längere Überlebensrate als das duktales Adenokarzinom [114]. Ausgeschlossen aus der weiteren Analyse werden auch Patienten mit unklarem histologischem Befund oder Therapien, die auf einen Tumor hinweisen, der nicht im exokrinen Pankreas entsteht.

In der adjuvanten Auswertungsgruppe sind als weitere Einschlusskriterien eine in kurativer Absicht durchgeführte Operation ohne neoadjuvante Vortherapie und mit adjuvanter Chemotherapie mit Gem und dokumentiertem Rezidiv und dessen ausreichend detailliert erfasste, chemotherapeutische Behandlung zu nennen. Das Resektat muss pathologisch untersucht, und Befunde wie TNM- und R-Status sowie Tumordifferenzierung müssen im Pathologiebericht dokumentiert worden sein. In die weitere Betrachtung werden nur Patienten mit R0- und R1-Resektion ohne primär bei Operation vorliegende Fernmetastasen (Tumorstadium T1-4, N0-1, M0 vor OP) eingeschlossen, da bei nach Resektion makroskopisch verbliebenem Tumorgewebe (R2)

nicht von einer adjuvanten Chemotherapie gesprochen werden kann, sondern die Chemotherapie in diesem Falle als eine palliative zu werten ist. Weiterhin ist die Prognose der Patienten nach Resektion von Metastasen schlechter als die primär nicht metastasierter Karzinome [115]. Als Kontrollgruppe dienen auch Patienten ohne adjuvante Chemotherapie nach OP (OP-Rez-Gem) oder mit primär palliativer Behandlung (InOP-Gem), deren jeweils erste palliative Therapie Gem enthielt. Sollte die gemhaltige Therapie erst bei Progress nach versuchter, neoadjuvanter Chemotherapie durchgeführt worden sein und sich der Primärtumor unter dieser Therapie nicht verkleinert haben, werden die Patienten auch nicht in die weitere Analyse eingeschlossen, da die neoadjuvante Therapie somit rückblickend bereits als primär palliative Erstlinientherapie zu werten ist und die folgende, gemhaltige Therapie bereits als Zweitlinientherapie. Es bestand keine Altersbegrenzung der betrachteten Patienten, denn auch für die Durchführung einer Chemotherapie gibt es keine allgemeine Altersbeschränkung. Es sollten keine weiteren malignen Erkrankungen anamnestisch bekannt sein, die mit der Therapie interferieren und die Prognose beeinträchtigen konnten. Weiterhin sollten sowohl die chemotherapeutische Wirkung auf die Tumormasse als auch Rezidiv bzw. Progress bildgebend dokumentiert worden sein - es sei denn, der Progress zeigte sich z. B. deutlich klinisch und durch eine Erhöhung des Ca19-9. Nur mittels Radiotherapie behandelte Patienten wurden ausgeschlossen. Patienten, die simultan chemo- und radiotherapeutisch behandelt wurden, wurden ausgeschlossen, wenn sie keine weiteren in der Bildgebung bewertbaren Tumorlokalisationen aufwiesen, die nicht bestrahlt wurden, da sonst Radio- und Chemotherapie interferierten und Therapieeffekte nicht eindeutig nur der Chemotherapie zuzuordnen waren.

3.2.3 Datenerfassung

Es wurden verschiedene Daten aus den Patientenakten erfasst, die in Tabelle 1 aufgeführt sind.

Tabelle 1: Erfasste Basis- und Therapiedaten (Patientendaten, Risikofaktoren, pathologische Faktoren und Laborwerte)

Patienten-Identifikationscode	Geschlecht	Geburtsdatum	Gewicht, Größe	Studienteilnahme/ Art der Studie
Diagnosedatum und -text, ICD-Code	Operationsdatum	Rezidivdatum, -lokalisierung, Progressdatum	Beginn- und Enddaten durchgeführter Chemotherapien	Todesdatum/ Datum des letzten Patientenkontaktes

Risikofaktoren	Rauchen: Pack Years	Familiäre Prädisposition	Diabetes mellitus vor Diagnosestellung	Chronische Pankreatitis
Histologiedatum und -diagnosetext	Tumortyp, -lokalisierung	Differenzierungsgrad	TNM-Tumorstadium, Ort der Metastasierung	Resektionsstatus
Chemotherapien	Art <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie (Schema, Therapielinie, Dosis) • CRT • Radiatio 	Grund für Therapiende <ul style="list-style-type: none"> • regulär • Toxizität • Progress • Tod • andere 	Best Response: Ansprechen auf die Therapie <ul style="list-style-type: none"> • Komplette Remission (CR) • Teilremission (PR) • stabile Erkrankung (SD) • Progress • Tod 	
Laborwerte:	<ul style="list-style-type: none"> • bei Diagnosestellung/ postoperativ bzw. bei primär palliativer Situation (InOP-Gem) zum Zeitpunkt der histologischen Tumorbestätigung • bei Chemotherapiebeginn (adjuvant und palliativ) 			
Karnofsky-Index	<ul style="list-style-type: none"> • maximaler Wert unter Chemotherapie (KPS und Gewicht) • minimaler Wert unter Chemotherapie (Ca 19-9) • Wert am Ende der Therapie (KPS, Ca 19-9) 			

Das Lokalrezidiv wurde als Rezidiv im nach der OP verbleibenden Pankreasgewebe, Pankreasbett und umgebendem Gewebe erfasst. Die weiteren im Radiologiebericht beschriebenen nichtregionären Rezidivlokalisationen mit Beteiligung einer Fernmetastasierung wie hepatisch, ossär und pulmonal waren eindeutig den jeweiligen Organen zuzuordnen. Die erfassten Laborwerte beinhalteten ein großes Blutbild, Parameter des hepatobiliären Systems wie AST, ALT, Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Gesamt- und konjugiertes Bilirubin, Albumin, Ca19-9, LDH und als Parameter der Nierenfunktion das Serumkreatinin.

3.2.4 Zusammenfassung von Therapiegruppen

Zur näheren Betrachtung der Chemotherapien sollen v. a. Therapiegruppen, deren klinischer Nutzen in randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) wissenschaftlich belegt wurde, dienen. Hierunter sind u. a. Gem, Gem und Erlotinib, FOLFIRINOX und OFF zu zählen. Sollten die Patientenzahlen hier sehr gering sein, so dass kein sinnvoller, statistischer Vergleich von Untergruppen zwischen den verschiedenen Therapien erfolgen kann, soll sich auf einen Vergleich zwischen den größten, vorliegenden Gruppen beschränkt werden. Therapiegruppen mit sehr geringer Patientenzahl, die nicht leitliniengerecht sind, etwa in Phase I/II-Studien untersuchte Therapeutika, sollen deskriptiv erfasst, jedoch nicht in die weitere Analyse einbezogen werden, da durch eine solche Analyse keine verlässlichen Schlussfolgerungen oder allgemeingültige

Empfehlungen abgeleitet werden können. Patienten, die zusätzlich zu anerkannten Therapieoptionen weitere Substanzen im Rahmen von Studien erhielten, sollen gemeinsam mit den Patienten, die nur die jeweilige, anerkannte Therapiesubstanz erhielten, ausgewertet werden, wenn sich kein Überlebensvor- oder -nachteil durch den Zusatz zum Standardtherapeutikum zeigte. Beim Zusatz von Fluoropyrimidinanaloga und Platinanaloga zu Gem zeigte sich in einzelnen Studien zwar teils ein signifikant verlängertes PFS (für 5-FU [36], Capecitabin [116] und Cisplatin [117]) und in Metaanalysen wurde ein verlängertes OS nachgewiesen [100]. Die Datenlage ist insgesamt aber nicht einheitlich, so dass dies keine Standardtherapieoptionen sind. Daher sollen die Gruppen Gem+5-FU+Folinsäure mit oder ohne Cisplatin und Gem+Platinanaloga zusammen als gembasierte Therapien, getrennt von Gem, analysiert werden, wodurch ein Wirkungsvergleich zwischen diesen Gruppen möglich wird. Eine Zusammenfassung soll vornehmlich bei Analysen erfolgen, in denen sonst die Patientenzahlen sehr gering wären, um eine sinnvolle statistische Auswertung zu ermöglichen.

3.2.5 Beurteilung der therapeutischen Wirkung nach den RECIST-Kriterien

Um Therapieeffekte eindeutig und objektiv beurteilen zu können, wird in der Onkologie die Tumorentwicklung unter Therapie radiologisch standardmäßig nach den RECIST-Kriterien bewertet („Response evaluation criteria in solid tumors“: Kriterien zur Bewertung des Therapieansprechens bei soliden Tumoren).

Tabelle 2: Definitionen des messbaren Therapieeffektes nach den RECIST-1.1-Kriterien nach Quelle [118]

Vollständige Remission („complete remission“: CR)	Verschwinden aller extranodalen Tumorherde, alle Lymphknotendurchmesser in ihrer kurzen Achse: < 10 mm, keine neuen Läsionen, Normalisierung des Tumormarkerwertes
Teilremission („partial remission“: PR)	Rückgang der Tumormassensumme aller Herde (längster Durchmesser für extranodale, kurzer Durchmesser für Lymphknotenmetastasen) um $\geq 30\%$, keine neuen Herde
Stabile Erkrankung („stable disease“: SD)	Kein Rückgang der Tumormasse um $> 30\%$ und keine Zunahme $> 20\%$ (Kriterien für PR und PD nicht erfüllt), keine neuen Tumorknoten, Tumormarkerlevel über dem Normwert
Progress („progressive disease“: PD)	Zunahme der Tumormasse (längster Durchmesser für extranodale, kurzer Durchmesser für Lymphknotenmetastasen) um $\geq 20\%$ und ≥ 5 mm Tumorgöße absolut gegenüber dem besten Zustand (bei Therapiebeginn/ im Verlauf) oder Nachweis neuer Metastasen

Die Bewertung der Computertomographien erfolgte auch im vorliegenden Patientenkollektiv nach ihnen. Während und nach Abschluss der Behandlungen wurde

sowohl in regelmäßigen Zeitabständen als auch bei klinischem Anhalt für eine Tumorprogression die Tumormasse mittels CT reevaluiert, indem die anfangs dargestellten Tumorherde wieder vermessen wurden und auf neu aufgetretene Raumforderungen untersucht wurde.

Zum Vergleich der Therapieeffekte zwischen verschiedenen Gruppen wird in dieser Arbeit vor allem der Vergleich von Überlebenszeiten herangezogen, die im Folgenden näher definiert und erläutert werden.

3.2.6 Überlebenszeitberechnungen

Es sollen Überlebensraten in Abhängigkeit von der Zeit und mediane Überlebenszeiten in verschiedenen Gruppen berechnet werden. Die mediane Überlebenszeit ist die Zeitdauer, bei der für die Hälfte der Patienten ein Ereignis (E) eingetreten ist.

3.2.6.1 Gesamtüberleben

Das OS wird wie folgt definiert: in der adjuvanten Patientengruppe als Zeitdauer zwischen dem Operationsdatum mit eindeutiger Diagnosestellung mittels histologischer Untersuchung und dem Todesdatum des Patienten; in der palliativen Patientengruppe als Zeitspanne zwischen dem Datum der eindeutigen, histologischen Diagnosesicherung und dem Todesdatum des Patienten, jeweils ungeachtet seiner Ursache.

3.2.6.2 Krankheits- und rezidivfreies Überleben

Das DFS, das u. a. dem Vergleich adjuvanter Therapien dient und in diesem Kontext der am häufigsten genutzte und am besten geeignete primäre Endpunkt ist [119], soll als Zeit zwischen dem Operationsdatum und dem Rezidivzeitpunkt, egal ob als Lokalrezidiv, Fernmetastasen oder Tod jeglicher Ursache ohne vorher diagnostiziertes Rezidiv, berechnet werden.

3.2.6.3 Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zum Progress

Das PFS wird hier als Zeitspanne vom Beginn der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progressdatum oder Todesdatum, je nachdem, welches von beiden Ereignissen als Erstes dokumentiert eintritt, berechnet. Das PFS soll statt der Zeit zwischen Therapiebeginn und dem Eintreten eines Progresses, „time to disease progression“: TTP, ermittelt werden, denn die TTP kann toxischere Therapien begünstigen. Sollte bei einem Patienten mangels Tolerabilität die Therapie beendet werden und dieser daher

zensiert werden, wird dies bei der TTP nicht erfasst. Da das PFS als Ereignis den Tod mit einschließt, ist seine Sensitivität wichtigen schädigenden Therapiemechanismen gegenüber höher und vermeidet Bias, die aufkommt, wenn Tode zensiert werden [120].

3.2.7 Zensierungen

Zur korrekten Betrachtung von Überlebenszeiten ist es wichtig, sowohl die Zeit bis zum Eintreten des jeweiligen Ereignisses (E), als auch die zensierten Daten zu berücksichtigen. Fälle, für die die Daten eines definierten Zielereignisses bis zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht vorliegen, werden zensiert. Der Fall einer Zensierung (Z) kann bei Patienten eintreten, die noch am Leben sind und bei denen unter aktueller Behandlung bisher kein Zielereignis eingetreten ist oder wenn zu Patienten kein Kontakt mehr besteht („lost to follow-up“).

Tabelle 3: Behandlungsendpunkte, angelehnt an Quelle [119]

Ereignis	DFS	OS	PFS	TTP
Lokalrezidiv/ Lokaler Progress	E	/	E	E
Fernmetastasen	E	/	E	E
Zweitkarzinom	E	/	/	/
Tod durch Pankreaskarzinom	E	E	E	Z
Tod durch Zweitkarzinom	E	E	E	Z
Tod, nicht durch ein Karzinom ausgelöst	E	E	E	Z
Behandlungsassoziierter Todesfall	E	E	E	Z
Kontakt verloren, „lost to follow-up“	Z	Z	Z	Z

/: Nicht in die Kalkulation einbezogen

In der Berechnung des Kaplan-Meier-Schätzers, im Log-Rank-Test und der Cox-Regression können zensierte Patienten mit eingeschlossen werden. Bei der Ermittlung des OS wird, wenn kein Todesdatum vorliegt, eine Zensierung der Fälle am dokumentierten Datum des letzten Kontaktes vorgenommen. Auch beim PFS werden die Fälle, wenn keines der beiden Zielereignisse eingetreten und dokumentiert ist, am Datum des letzten Kontaktes zensiert. Bei der Ermittlung der TTP werden auch Patienten, die ohne zuvor dokumentierten Progress sterben, in der Analyse zensiert. Die TTP ist daher ein hypothetischer Endpunkt. Es wird geschätzt, wann ein Progress hätte eintreten können, wäre der Patient nicht zensiert worden, wäre also z. B. der Tod

als Ereignis nicht eingetreten. Dadurch wäre es möglich, eine mediane TTP zu errechnen, die länger als das mediane OS ist [120]. Bei der Berechnung des DFS wird wiederum am Datum des letzten Patientenkontaktes zensiert, wenn keines der Ereignisse Lokal-, Fernrezidiv oder Tod dokumentiert ist. Falls die Häufigkeit zensierter Patienten in zu vergleichenden Therapiegruppen unterschiedlich ist, kann ein Bias in der Auswertung entstehen, denn die mittlere Überlebenszeit hängt mit vom Zensierungsmuster ab [121]. Daher soll die Häufigkeit von Zensierungen innerhalb der Therapiegruppen angegeben werden.

3.3 Statistische Auswertungsmethoden

Zur Auswertung der vorliegenden Daten wurde das Programm SPSS in der Version 22 verwendet, zur Darstellung von Graphen auch Microsoft Excel 2011.

3.3.1 Deskriptive Analysen

Mit Hilfe der deskriptiven Statistik werden die gewonnenen Basis-, Pathologie- Labor- und Therapiedaten zusammengefasst und graphisch bzw. tabellarisch dargestellt werden - die absoluten oder relativen Häufigkeiten qualitativer, nominaler Merkmale beispielsweise mittels Block- oder Kreisdiagrammen oder in Häufigkeitstabellen und die Verteilung stetiger, quantitativer Merkmale innerhalb der untersuchten Gruppe etwa per Boxplot, mit Median, Interquartilsabstand, Minimal- und Maximalwerten (Spannweite der Messwerte). Zur Beschreibung der Häufigkeiten zweier in Zusammenhang gebrachter kategorialer Variablen werden Kreuztabellen genutzt, der Zusammenhang zwischen einem stetigen und einem kategorialen Merkmal wird mit Hilfe mehrerer Boxplots in einem Diagramm dargestellt. Die Gesamtzahl untersuchter Fälle und die Zahl fehlender oder zensierter Werte wird, wenn möglich, mit angegeben werden. Bezüglich des Ca19-9 als Maß für die Tumorlast und des KPS sollen die Werte in geeigneten Kategorien (siehe Abschnitt 3.3.5) dargestellt werden.

3.3.2 Bewertung statistischer Signifikanz

3.3.2.1 Der p-Wert

Der p-Wert, mit dessen Hilfe statistisch auffällige Ergebnisse erkannt werden können, ist ein Parameter für die Schätzung der Wahrscheinlichkeit, dass ein beobachteter Unterschied zwischen Ergebnissen in zwei Gruppen allein durch Zufall hätte auftreten

können. Die hier durchgeführten Tests auf Signifikanz sind durchgängig zweiseitig; es wird also im Falle eines Unterschiedes zwischen den Patientengruppen keine Vorgabe bezüglich der Richtung des erwarteten Effekts gemacht. Ein p-Wert $< 0,05$ wird hier in allen Tests als signifikant betrachtet (Ausnahme: univariate Cox-Regression mit einem Cut-Off-Wert von $p < 0,1$). Dieser Grenzwert von 5 % ist in statistischen Analysen allgemein üblich, jedoch willkürlich festgelegt. Bei $0,05 \leq p < 0,1$ spricht man häufig von einem „Trend“ oder „marginale Signifikanz“ [122,123]. Die maximal zulässige Irrtumswahrscheinlichkeit - auch als Signifikanzniveau α bezeichnet - dafür, dass die Nullhypothese aufgrund des Testergebnisses zu Unrecht abgelehnt wird, obwohl sie zutrifft, darf somit nicht mehr als 0,05 betragen [124], wobei die Nullhypothese in der Annahme besteht, dass in Wirklichkeit kein Unterschied zwischen den Gruppen besteht. Über Größe oder Richtung des Effektes oder seine klinische Relevanz kann keine Aussage gemacht werden [125]. Bei einer sehr hohen Stichprobengröße können auch schon geringe Unterschiede zwischen den Gruppen als statistisch signifikant nachgewiesen werden; umgekehrt kann es sein, dass große Unterschiede zwischen Gruppen bei unzureichender Fallzahl zu nicht signifikanten Ergebnissen führen [126]. So ist es möglich, dass sich ein bloßer Trend bei einem größerem Umfang an Stichproben, etwa im Rahmen großer Phase-III-Studien, letztlich als signifikant erweisen könnte.

3.3.2.2 Konfidenzintervalle

Die ermittelten Daten, z. B. sowohl Medianwerte als auch Punktschätzer zu Überlebenszeiten und HRs (siehe Kapitel 3), werden möglichst mit 95 %-Konfidenzintervallen (KI) dargestellt. Als Maß für die Schätzgenauigkeit eines Parameters gibt es einen berechneten Wertebereich an, in dem der wahre gesuchte Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % liegt, wobei die wahren Werte wahrscheinlicher in der Mitte als an den Grenzen des Vertrauensbereichs liegen. Je größer die Stichprobe, desto geringer ist die Streuung der Werte und desto schmaler das KI, und der wahre Wert liegt mit großer Wahrscheinlichkeit nahe am Punktschätzer. Hiermit liefern KIs auch eine Aussage über die Genauigkeit von Punktschätzern. Im Gegensatz zum p-Wert gibt das KI Aufschluss über die Größe und Richtung des zu untersuchenden Effekts und lässt Rückschlüsse auf die Signifikanz zu [127]. Wenn das KI für HRs beispielsweise die „1“ enthält, ist das Ergebnis nicht signifikant, denn „1“ zeigt an, dass zwischen zwei Gruppen kein Unterschied besteht.

3.3.3 Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier und der Log-Rank-Test

Zur Analyse der Überlebensdaten wird das Kaplan-Meier-Verfahren genutzt, mit Hilfe dessen auch zensierte Überlebenszeiten adäquat in die Analysen einbezogen werden können [128]. Hiermit kann jeweils die Überlebensrate in Abhängigkeit von der Zeit geschätzt und graphisch dargestellt werden. Zum statistischen Vergleich von Überlebenskurven zweier unverbundener Stichprobengruppen wird der Log-Rank-Test angewandt, der untersucht, ob die Überlebenszeiten („time to event“) in zwei Gruppen gleich lang sind [129]. Hier wird der gesamte Beobachtungszeitraum betrachtet und geprüft, ob die Überlebenszeiten sich zwischen den untersuchten Gruppen signifikant unterscheiden. Der Log-Rank-Test kann auch für einen Vergleich von mehr als zwei Gruppen genutzt werden, um zu ermitteln, ob sich die Überlebenszeit in min. einer der Gruppen von der in den anderen unterscheidet [121], um prädiktive Faktoren für ein unterschiedliches medianes Überleben zwischen ihnen zu ermitteln. Die Anzahl der Patienten, bei denen zum Zeitpunkt x noch kein Ereignis eingetreten ist, „numbers at risk“, werden unterhalb der x -Achse dargestellt.

3.3.4 Hazard Ratio und multivariate Analysen mittels Cox-Regression

Das „Hazard“ bezeichnet das Risiko für eine Gruppe von Patienten, zu einem bestimmten Zeitpunkt ein bestimmtes Ereignis (wie Rezidiv, Progress oder Tod) zu erleiden. Das Hazard-Ratio (HR) gibt das Verhältnis der Ereignisrisiken zweier Gruppen und bei einer stetigen Variablen die Veränderung des Risikos bei Erhöhung der Variablen um eine Einheit an. Hiermit kann die Größe des Einflusses mehrerer Variablen auf die Überlebenszeit untersucht werden oder das Ausmaß des Therapieeffektes hinsichtlich des Überlebens in einzelnen Subgruppen. Im Gegensatz zum Log-Rank-Test sind auch multivariate Analysen möglich. Der gleichzeitige Einfluss mehrerer Parameter auf die Dauer des PFS und OS kann hiermit untersucht und damit Überlebenszeiten und Therapieeffekte in verschiedenen Patientengruppen verglichen werden. Der Referenzwert ist die „1“ (= kein Unterschied im Ereignisrisiko zwischen den Gruppen über die Zeit hinweg) [121]. Die HRs werden wiederum mit einem 95 %-Konfidenzintervall (KI) angegeben und mit Hilfe der Cox- Regressionsanalyse berechnet. Zunächst wird einzeln der Einfluss verschiedener Variablen auf das Überleben untersucht und geprüft, ob es einen signifikanten Unterschied im Ereignisrisiko bzw. zum Gesamttherapieeffekt zwischen den Gruppen gibt. So können zunächst prognostisch relevante Variablen ermittelt und der Therapieeffekt für sie

adjustiert werden. Hier wird das Ereignisrisiko der Referenzgruppe jeweils mit dem Risiko der anderen Gruppen verglichen, und es werden mehrere HRs und ein p-Wert für den jeweiligen Vergleich angegeben. Die univariat auf ihren Einfluss getesteten Variablen sind T- (T1/2 vs. T3/4), N- (N0 vs. N+) und R- (R0 vs. R1) Status, Tumordifferenzierung, palliatives Erstlinientherapieschema und die Rezidivlokalisationen „lokal vs. fern“. Die kontinuierlichen Faktoren KPS und Ca19-9 werden kategorisiert in $KPS \leq 80$ und > 80 und die Tumormarkerhöhe in $Ca19-9 < 37$ U/ml, $37-1000$ U/ml und > 1000 U/ml. Weiterhin wird in der mit gemhaltiger Erstlinientherapie behandelten Patientengruppe der Status Rezidiv nach OP und adjuvanter Chemotherapie (OP-Ad-Rez-Gem), Rezidiv nach OP ohne adjuvante Chemotherapie (OP-Rez-Gem) und primär palliativer Kontext (InOP-Gem) und Rezidiv bzw. primäre Tumorlokalisation im Pankreasbereich oder mit Fernmetastasen und LDH-Werte kleiner gleich oder größer als 250 U/l und GGT-Werte von kleiner gleich oder größer als 55 U/l univariat getestet. Die Faktoren, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Überleben haben, werden danach gemeinsam weiter in einer multivariaten Analyse untersucht, um unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben zu eruieren und das Ausmaß des Therapieeffektes hinsichtlich des Überlebens unter gleichzeitiger Berücksichtigung weiterer relevanter Einflussfaktoren beurteilen zu können. Zur Verfassung der Statistikkapitel dieser Arbeit wurden als Quellen [129], [130], [123] und [131] genutzt.

3.3.5 Analytische Statistik: Verwandte Tests zur Untersuchung auf Unterschiede zwischen Gruppen bei der Stichprobenanalyse

Zum Vergleich von Häufigkeitsverteilungen von Merkmalen zwischen verschiedenen Patientengruppen gibt es je nachdem, ob die Merkmale nominal, ordinal oder metrisch und die Stichproben verbunden oder unverbunden sind, verschiedene Tests. Mit ihnen kann verglichen werden, ob sich die ermittelten Verteilungen signifikant zwischen den Gruppen unterscheiden. Dabei wird getestet, ob eine beobachtete Häufigkeitsverteilung einer Variablen der erwarteten Häufigkeitsverteilung entspricht (Nullhypothese).

3.3.5.1 Unverbundene und verbundene Stichproben

Unverbundene Stichproben beinhalten Daten, die innerhalb einer Stichprobengruppe und zwischen zwei Gruppen von Stichproben voneinander unabhängig und ohne direkte Beziehung zueinander sind. Sie werden in Kreuztabellen dargestellt, in denen

das Auftreten bestimmter qualitativer Merkmale in verschiedenen Gruppen gegenübergestellt wird. Verbundene Stichproben liegen vor, wenn es zu jedem Wert x aus der einen Stichprobe genau einen Wert y aus der anderen Stichprobe gibt, die inhaltlich in Beziehung zueinander stehen und ein Paar bilden; beispielsweise bei einer Mehrfachbestimmung von Messwerten im selben Patientenkollektiv, wie etwa bei der Bestimmung von Laborwerten einer Patientengruppe zu verschiedenen Zeitpunkten.

3.3.5.2 Parametrische und nichtparametrische Tests

Dem statistischen Vergleich der erhobenen Patienten- und Therapiedaten dienen die in Tabelle 4 folgenden Tests.

Tabelle 4: Angewandte statistische Tests

Stichproben	Merkmalsausprägungen		
	Nominal/ ordinal skaliert	Quantitativ nichtparametrisch (2 Gruppen)	Quantitativ parametrisch
Unverbunden	2x2 Tafel, Exakter Test nach Fisher Chi-Quadrat-Test *	Mann-Whitney-U-Test	Ungepaarter T-Test
Verbunden	(McNemar-Test)	Nichtparametrischer Wilcoxon-Vorzeichenrang-Test	Gepaarter T-Test

* Bei erwartetem Stichprobenumfang > 30, Erwartungswert /Zelle ≥ 1 , min. 80% der Erwartungswerte/ Zelle > 5

Die Durchführung und Anwendbarkeit nichtparametrischer Tests ist nicht an die Voraussetzung einer bestimmten Verteilung, wie z. B. der Normalverteilung, gebunden. Sie werden also bei einer deutlichen Abweichung von der Normalverteilung angewandt, weiterhin bei nichtmetrischen Daten. Beim Vorliegen normalverteilter, metrischer Variablen werden parametrische Tests genutzt. Da die optische Abschätzung zum Vorliegen einer Normalverteilung, z. B. anhand von Histogrammen, ungenau ist, wird zur Prüfung einer Normalverteilung der Kolmogorov-Smirnov-Test (KS-Test) verwandt, mit Hilfe dessen die Abweichung der tatsächlichen Verteilung von einer hypothetischen Normalverteilung berechnet wird. Ist der errechnete p-Wert signifikant ($p < 0,05$), kann man mit 95 % Sicherheit davon ausgehen, dass keine Normalverteilung vorliegt, und es können keine parametrischen Tests angewandt werden.

3.3.5.3 Scatterplot und Ermittlung von Korrelationen durch den Spearman'schen Koeffizienten

Die graphische Darstellung einer Punktwolke („Scatterplot“) dient der visuellen Abschätzung auf einen Zusammenhang zwischen zwei Größen. Der dimensionslose

Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient r_s ist ein Maß für die Stärke eines statistischen Zusammenhangs zwischen zwei ordinal oder aber metrisch skalierten Größen, wobei hier - anders als beim Korrelationskoeffizienten nach Pearson - keine Normalverteilung der betrachteten Werte für die untersuchten Größen vorausgesetzt wird [132]. Es wird auf einen monotonen (steigenden oder fallenden), nicht unbedingt linearen Zusammenhang hin untersucht. Nicht die Messwerte an sich, sondern deren nach der Größe aufsteigend angeordnete Ränge werden untersucht.

Ein Wert von $0,0 \leq r_s \leq 0,2$ lässt keinen bzw. allenfalls geringen Zusammenhang erkennen, $0,2 < r_s \leq 0,5$ beschreibt einen schwachen bis moderaten Zusammenhang. Liegt r_s nahe bei 1 bzw. -1, kann ein starker Zusammenhang angenommen werden [133], obwohl keine allgemeingültige Definition mit Cut-Off-Werten zur Bewertung der zwischen -1 und 1 liegenden Ausprägungen des Korrelationskoeffizienten existiert. Auch starke Korrelationen sagen nichts über eine eventuelle Kausalität aus.

4 Ergebnisse

4.1 Untersuchte und aus der Analyse ausgeschlossene Patienten

Tabelle 5: Aufschlüsselung der aus der Analyse ausgeschlossenen und der zur Auswertung zur Verfügung stehenden Patienten

	Patientenanzahl n (%)
Gesamtzahl der Pankreaskarzinompatienten in der Datenbank	702 (100)
Patienten mit OP und adjuvanter Therapie insgesamt	147/702 (20,94)
Aus der Analyse der Patienten mit chemotherapeutischer Rezidivtherapie ausgeschlossene Patienten	24/147 (16,33)
Wegen der Histologie	8
Sekundäre OP nach neoadjuvanter Vorbehandlung mit Gem und Cisplatin	2
Resektion bei primärer Fernmetastasierung	12
Selektive interne Radiotherapie (SIRT) als palliative Erstlinientherapie	1
Behandlung mit Radiochemotherapie bei einzelner Rezidivlokalisierung	1
Patienten mit OP und adjuvanter Therapie ohne dokumentierte Erstlinientherapie	34/147 (23,13)
Verbleibende Patienten mit OP und adjuvanter Therapie mit dokumentierter Erstlinientherapie	89/147 (60,54)
Mit palliativer gemhaltiger Erstlinientherapie behandelte Patienten gesamt („ Palliative Gem-Therapie “)	516 (73,50)
Aus der Analyse der palliativen Gem-Therapie ausgeschlossene Patienten	54/516 (10,47)
Wegen der Histologie	28

Wegen neoadjuvanter Vorbehandlung	2
Nicht vorliegende Histologie und palliative GFFC- und Streptozocinbehandlung	1
Radiochemotherapie als palliative Erstlinientherapie bei einzelner Rezidiv-/Tumorlokalisierung	3
Ungenauere Therapiedaten	1
Resektion bei primärer Fernmetastasierung und ohne adjuvante Therapie	19
Verbleibende Patienten mit dokumentierter, gemhaltiger, palliativer Erstlinientherapie	462/516 (89,53)
Vorher operiert und adjuvant behandelt (OP-Ad-Rez-Gem)	45/462 (9,74)
Operiert ohne folgende, adjuvante Therapie (OP-Rez-Gem)	95/462 (20,56)
Primär palliativ behandelt (InOP-Gem)	322/462 (69,69)

Insgesamt fanden sich 702 Patientenakten von an der Charité behandelten Pankreaskarzinompatienten zur potentiellen Auswertung. Von diesen Patienten wurden 20,94 % (n=147) operiert und adjuvant mit Gem behandelt. Nach Ausschluss der gemäß der vorher definierten Kriterien nicht zur Analyse geeigneter Patienten (16,33 %, n=24) und der Patienten ohne (dokumentierte) Rezidivtherapie (23,13 %, n=34) blieben von den operierten und adjuvant Behandelten 60,54 % (n=89) zur weiteren Untersuchung der Patienten mit an der Charité behandeltem Rezidiv nach OP und adjuvanter Gem-Therapie. Wegen der Histologie ausgeschlossene Patienten umfassten die Diagnosen Azinuszellkarzinom, Azinuszellzystadenokarzinom, muzinöses Adenokarzinom, azinöses Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom und intrapankreatisches Ductuscholedochus-Karzinom. Teils waren die Gründe einer ausbleibenden Rezidivbehandlung dokumentiert, unter ihnen Spätkomplikationen nach OP mit Todesfolge, Therapiedurchführung in externer Institution, Tod aus anderer Ursache als dem Pankreaskarzinom, z. B. in Folge von Vorerkrankungen oder eines Zweitkarzinoms, bei Ablehnung einer palliativen Therapie durch den Patienten oder einem karzinomassoziierten Tod bereits während der adjuvanten Therapie.

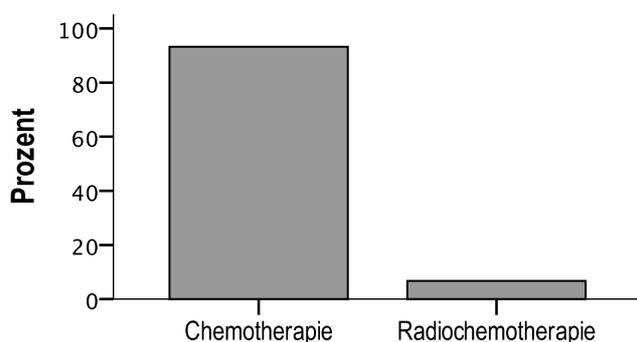
Die Gesamtzahl der mit Gem oder gemhaltiger Chemotherapie primär palliativ behandelten Patienten betrug 73,50 % (n=516) aller vorliegenden Pankreaskarzinompatienten, von denen zur Analyse wiederum 89,53 % (n=462) zur weiteren Untersuchung genutzt werden konnten. Unter diesen waren abermals 9,74 % (n=45) mit Rezidiv nach vorheriger OP und adjuvanter Chemotherapie (OP-Ad-Rez-Gem) und 20,56 % (n=95) mit Rezidiv nach OP ohne adjuvante Therapie (OP-Rez-Gem). Die

größte Patientengruppe bildeten mit 69,69 % (n=322) Patienten in primär fortgeschrittenem, inoperablem Zustand (InOP-Gem). Ein Patient mit Gem und Strahlentherapie bei hepatischer Metastasierung und Bestrahlung von Lymphknoten wurde zur Analyse in der Erstlinientherapiegruppe beibehalten.

4.2 Rezidiv nach OP und adjuvanter Therapie

4.2.1 Palliative Therapiegruppen

Die überwiegende Mehrheit der Rezidivtherapien erfolgte mit 93,3 % chemotherapeutisch, während nur 6,47 % zusätzlich radiotherapeutisch behandelt wurden.



Von den radiochemotherapeutisch Behandelten hatten 2/3 ein isoliertes Lokalrezidiv, ein Patient hatte ein hepatisches Rezidiv und einer multiple Rezidivlokalisationen (lymphatisch, pulmonal, ossär).

Abbildung 5: Prozentuale Häufigkeit von Chemo- und Radiochemotherapie als Rezidivbehandlung nach OP und adjuvanter Chemotherapie mit Gem. Insgesamt erhielten als Rezidivtherapie nach OP und adjuvanter Gem-Therapie 6,47 % der Patienten eine Radiochemotherapie und der Großteil mit 93,3 % eine Chemotherapie

Die Chemotherapiegruppen sind in Abbildung 6 aufgeschlüsselt. Fälle mit alleiniger Therapie mit TGF-beta-2-Inhibitor „Antisense AP 12009“ im Rahmen einer Phase-I/II-Dosisescalationsstudie, den Therapiekombinationen Oxaliplatin und Irinotecan, Capecitabin und Radiotherapie, Capecitabin mit Erlotinib und Radiotherapie, Gem mit 5-FU, Folinsäure und Radiatio und Therapie mittels 5-FU und Folinsäure wurden gemäß der Ausschlusskriterien nicht in die weitere Auswertung einbezogen. In separaten Gruppen wurden zur weiteren Analyse die Patienten beibehalten, die eine Rezidivtherapie mit Gem, Gem+Erlotinib, OFF und FOLFIRINOX erhielten. Unter ihnen waren in der OFF-Gruppe ein Patient mit OFF und Radiotherapie bei lymphatischen, pulmonalen und ossären Metastasen, wovon die letzteren bestrahlt wurden und 2 Patienten, die OFF und Lapatinib erhielten, da sich in bisher durchgeführten Phase-II-Studien kein klarer Überlebensvorteil durch den Zusatz von Lapatinib zu anderen Chemotherapeutika zeigte [134]. Patienten, die GFF, GFFC (Gem, 5-FU, Fluoruracil und Cisplatin) und Gem+Paclitaxel erhielten, wurden für die weitere Bearbeitung in die Gruppe „gemhaltige bzw. -basierte palliative Erstlinientherapie“ zusammengefasst. Ein

großer Teil (38/89, 42,69 %) der chemotherapeutisch behandelten Rezidivgruppe besteht aus Patienten, die beim Rezidiv nach OP und adjuvanter Chemotherapie wieder mit Gem (29,21 %) oder gemhaltiger Chemotherapie (13,48 %) bzw. OFF (30,34 %) behandelt wurden. Die weiteren, in ihrer Wirkung anerkannten und hier ausgewerteten Therapiegruppen sind mit 6,74 % für die FOLFIRINOX-Gruppe und 7,87 % für die mit Gem und Erlotinib behandelte Gruppe im Vergleich kleiner.

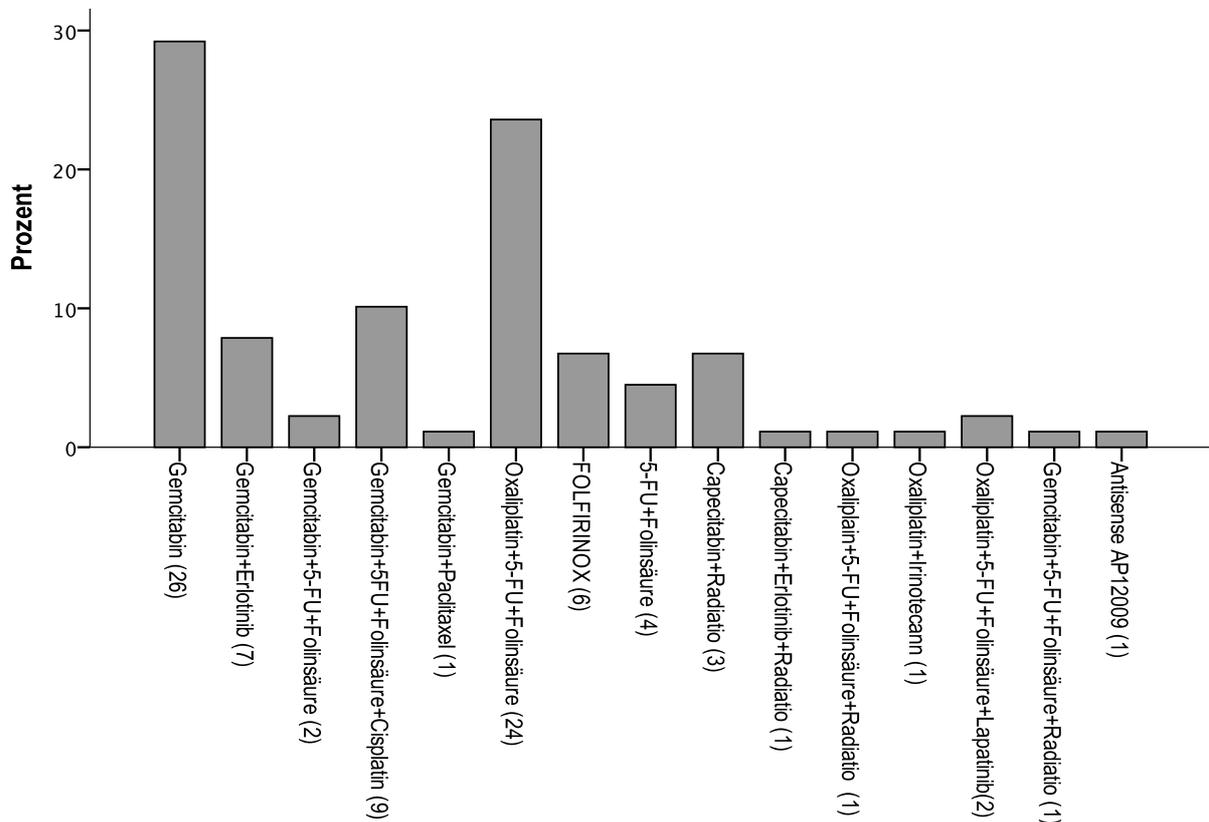
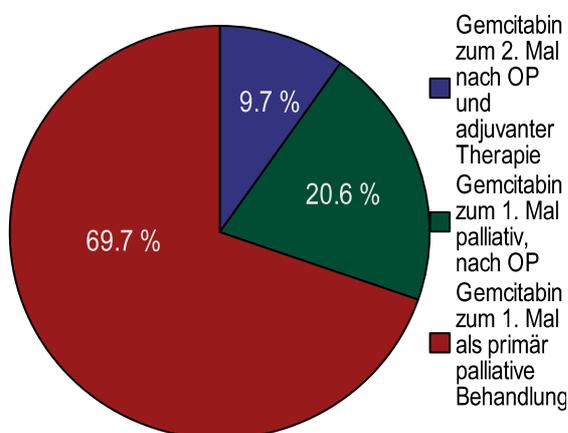


Abbildung 6: Palliative Erstlinientherapiegruppen, prozentual dargestellt, mit Fallzahl (n) nach OP und adjuvanter Gem-Therapie bei Rezidiv

4.2.2 Palliative Gruppen mit gemhaltiger Therapie



Mit über 2/3 der Patienten erhielt ein Großteil die Gem- oder gemhaltige Erstlinientherapie in primär inoperabler Situation (InOP-Gem), etwa ein Fünftel davon nach OP ohne anschließende adjuvante Therapie (OP-Rez-Gem) und ein Zehntel nach OP mit adjuvanter Gem-Therapie (OP-Ad-Rez-Gem).

Abbildung 7: Prozentuale Verteilung von primär palliativ mit Gem und gembasierten Therapien behandelte Patienten aufgeschlüsselt je nach Vorbehandlung (nach OP mit oder ohne adjuvante Chemotherapie und bei Diagnose in primär fortgeschrittenem, inoperablen Stadium)

Die Gesamtgruppe der mit gemhaltiger, palliativer Erstlinientherapie behandelten Patienten setzt sich aus den Therapiesubgruppen entsprechend der Abbildung 8 zusammen.

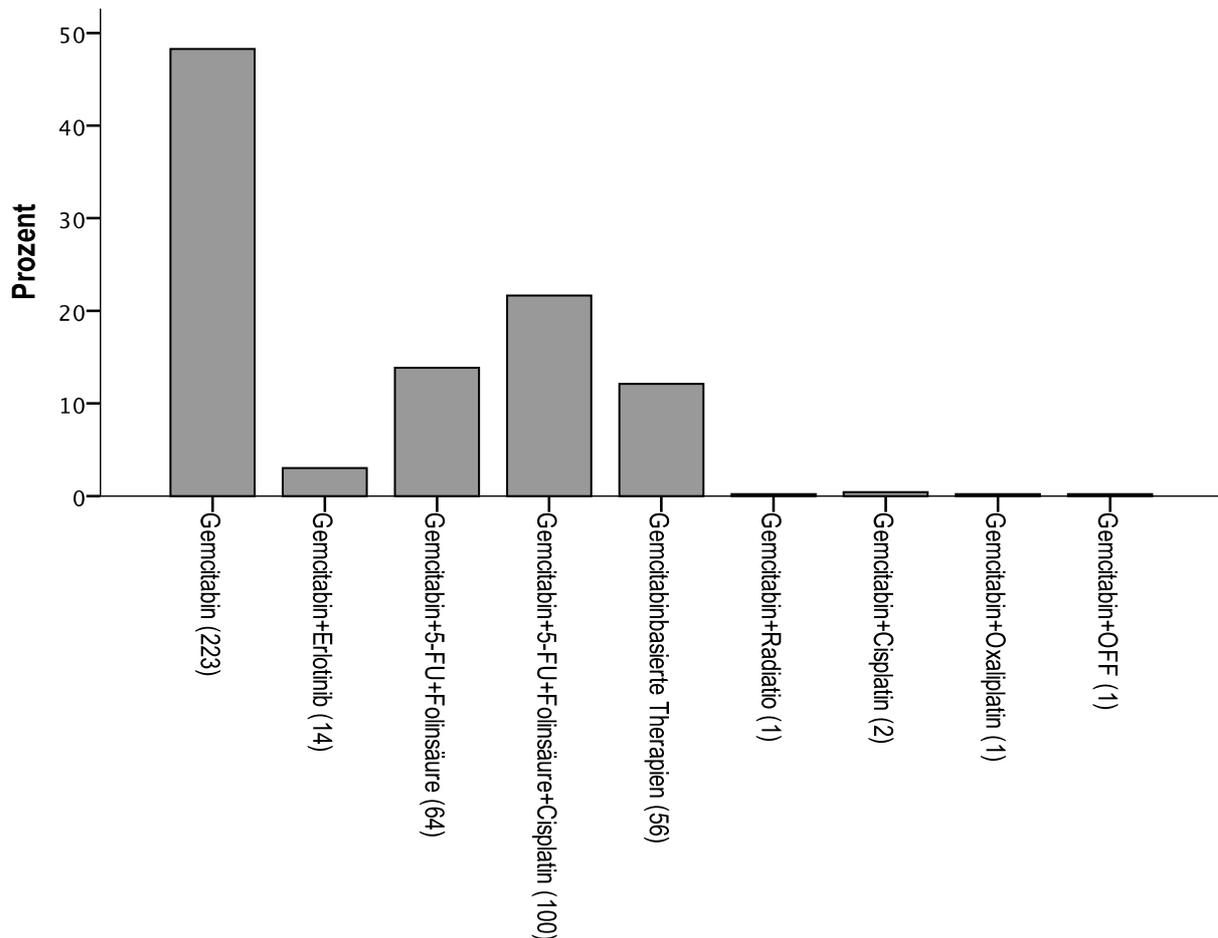


Abbildung 8: Palliative, gemhaltige Erstlinientherapiegruppen in verschiedenen Behandlungskontexten (als Rezidivbehandlung nach OP und adjuvanter Therapie (OP-Ad-Rez-Gem), nach OP (OP-Rez-Gem) und als primär palliative Therapie (InOP-Gem)) mit Patientenanzahl pro Gruppe (n)

Circa die Hälfte der Patienten (48,27 %) wurde mit einer Gem-Monotherapie behandelt. Die gembasierten Therapien schließen außer einer Kombinationstherapie aus Gem, 5-FU, Folinsäure ohne (GFF: 13,85 %) oder mit Cisplatin (GFFC: 21,65 %) und eines kleineren Anteils, der mit Gem und Erlotinib (3,03 %), Cisplatin, Oxaliplatin oder OFF behandelt wurde, die Kombinationen Gem mit Sorafenib (n=1), Paclitaxel (n=1), LY293111 (n=19), Afibercept (n=3), Pemetrexed (n=24), Infliximab (n=1), Axitinib (n=1), BAY 86-9766 (n=1) und R115777 (n=2) ein. Die in den Leitlinien angegebene Erstlinienkombinationstherapie aus Gem und Erlotinib soll angesichts der

verhältnismäßig geringen Patientenzahl in dieser Gruppe mit den anderen gembasierten Therapien zusammen analysiert werden, welche damit wieder auch die Hälfte der Gesamtgruppe ausmachen.

4.2.3 Basisdaten beim Beginn der Erstlinientherapie von Rezidiven nach OP und adjuvanter Therapie

4.2.3.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

Im Folgenden sind demographische, klinische und pathologische Grundcharakteristika der untersuchten Patientengruppen dargestellt. Tabelle 6 zeigt die Patientencharakteristika in Subgruppen verschiedener in der S3-Leitlinie anerkannter palliativer Erstlinientherapieoptionen nach OP und adjuvanter Gem-Therapie.

Tabelle 6: Demographische und pathologisch bestimmte Patientencharakteristika n (%) je nach palliativer Erstlinienchemotherapiegruppe bei Rezidivbehandlung nach OP und adjuvanter Gem-Therapie

Charakteristika	Gem n (%)	Gem+Erlotinib n (%)	Gembasierte Therapien n (%)	OFF n (%)	FOLFIRINOX n (%)
Patientenanzahl	26 (29,2)	7 (7,9)	12 (13,5)	24 (27,0)	6 (6,7)
Medianes Alter und dessen Spannbreite bei Beginn der Erstlinientherapie in Jahren	63 (37-83)	62 (39-76)	58 (35-69)	61 (44-75)	59 (43-70)
Geschlecht: männlich	14 (53,8)	3 (42,9)	6 (50)	16 (66,7)	4 (66,7)
Tumorlokalisation					
Pankreaskopf	22 (84,6)	6 (85,7)	9 (75)	18 (75)	2 (33,3)
Andere	4 (15,4)	1 (14,3)	3 (25)	6 (25)	4 (66,7)
Differenzierungsgrad					
G1	2 (7,7)	0 (0)	3 (25)	1 (4,2)	1 (16,7)
G2	18 (69,2)	6 (85,7)	6 (50)	13 (54,2)	3 (50)
G3	6 (23,1)	1 (14,3)	3 (25)	10 (41,7)	2 (33,3)
Resektionsstatus					
R0	21 (80,8)	4 (57,1)	4 (36,4)	18 (75,0)	6 (100)
R1	5 (19,2)	3 (42,9)	7 (63,6)	6 (25,0)	0 (0)
Lymphknotenstatus					
N0	0 (0)	3 (42,9)	3 (25)	4 (16,7)	2 (33,3)
N+	26 (100)	4 (57,1)	9 (75)	20 (83,3)	4 (66,7)

T-Stadium					
T1/T2 bei Diagnose	2 (7,7)	0 (0)	2 (16,7)	1 (4,2)	1 (16,7)
T3/T4 bei Diagnose	24 (92,3)	7 (100)	10 (83,3)	23 (95,8)	5 (83,3)
Raucher	9 (34,6)	2 (28,5)	5 (41,7)	7 (29,2)	2 (50)

Medianes Alter bei Therapiebeginn, Geschlechterverteilung sowie Tumorstadien sind zwischen den Gruppen ähnlich; die primäre Tumorlokalisation weicht in der FOLFIRINOX-Gruppe stark von der der übrigen Gruppen ab, da dort 2/3 der Tumoren nicht im Pankreaskopf lokalisiert waren. In der OFF-Gruppe sind mehr Patienten mit niedriger Tumordifferenzierung als in den übrigen, in der Gruppe „Gem+Erlotinib“ gibt es mehr Patienten mit mittelgradiger Tumordifferenzierung und in der Gruppe der mit gembasierten Therapien Behandelten mehr Patienten mit G1-Differenzierung als in den anderen Gruppen. In den mit Gem+Erlotinib und gembasierten Therapien behandelten Gruppen waren mehr Patienten mit mikroskopisch nach OP verbleibendem Tumorgewebe, in der Gem+Erlotinib- und der FOLFIRINOX-Gruppe mehr Patienten, ohne pathologisch festgestellten Tumorbefall der Lymphknoten, und in der FOLFIRINOX-Gruppe gab es im Vergleich zu den anderen Gruppen anteilig mehr Raucher.

Die Häufigkeitsverteilung zwischen den Gruppen ist infolge der vergleichsweise niedrigen Patientenzahlen in einigen Gruppen statistisch nicht aussagekräftig zu untersuchen. Beim entsprechenden Vergleich zwischen den zwei größten Patientengruppen Gem und OFF zeigt sich ein signifikanter Unterschied im N-Status bei mehr Lymphknoten mit Tumorbefall in der Gem-Gruppe.

Tabelle 7: Vergleich der Häufigkeiten von Basis- und Pathologiecharakteristika in der Gem- und OFF-Gruppe bei Behandlung des Rezidivs nach OP und adjuvanter Vortherapie mit Gem. In Klammern steht das Testergebnis für den exakten Test nach Fisher bei 2x2-Tabellen, wenn die Fallzahl pro Spalte ausreichend für den Chi²-Test war, wenn nicht, steht das Ergebnis des Chi²-Tests in Klammern.

p-Wert	Geschlecht	Tumorlokalisation	Grading	T-Status	N-Status	R-Status	Raucher
Chi ²	0,355	(0,396)	0,356	0,624	(0,030)	0,623	0,598
Fisher's-Exact Test	(0,399)	0,490	-	-	0,046	(0,738)	(0,732)

Der mediane KPS bei Beginn der palliativen Therapie war zwischen den Gruppen vergleichbar, wobei in der OFF-Gruppe häufiger ein KPS ≤ 80 vorhanden war. Dieser Unterschied zeigte sich nach dem exakten Test nach Fisher als nicht signifikant.

Der mediane Ca19-9-Wert bei Therapiebeginn und dessen Minimalwert unter Therapie zeigte deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen; unter OFF-Therapien stieg der Tumormarker durchschnittlich an statt, wie in den übrigen Gruppen, abzusinken.

Tabelle 8: KPS- und Ca19-9-Medianwerte und deren Spannweite je nach palliativer Chemotherapiegruppe beim Rezidiv

	Gem	Gem+Erlotinib	Gembasierte Therapien	OFF	FOLFIRINOX
Medianer KPS bei Therapiebeginn	80 (60-100)	80 (70-80)	85 (80-100)	80 (70-100)	80 (80)
≤ 80 n (%)	8 (30,77)	7 (100)	3 (25)	16 (72,73)	1 (16,67)
> 80 n (%)	12 (46,15)	0 (0)	6 (50)	6 (25)	0 (0)
Medianer Ca19-9-Wert					
bei Beginn der adjuvanten Therapie	20 (1-433)	12 (0-327)	14,50 (2-352)	84 (1-2378)	27,5 (4-636)
bei palliativem Erstlinien-therapiebeginn	523 (1-9232)	2321 (1-9769)	36 (1-6935)	351,5 (1-118700)	4091 (82-5965)
Minimalwert unter Therapie	124,5 (6-2574)	1565,5 (16-3925)	32 (1-289)	507,5 (1-21380)	244,5 (34-455)
Prozentuales Absinken unter Therapie (%)	76,20	32,55	11,11	+44,38 (Anstieg)	94,02

4.2.3.2 Rezidivlokalisationen

Tabelle 9: Rezidivlokalisationen in den verschiedenen Erstlinientherapiegruppen

	Gem n (%)	Gem+Erlotinib n (%)	Gembasierte Therapien n (%)	OFF n (%)	FOLFIRINOX n (%)
Rezidivlokalisation					
Lokal	13 (50)	4 (57,1)	7 (58,3)	13 (59,1)	3 (50)
Fern	16 (61,5)	5 (71,4)	7 (58,4)	22 (91,67)	6 (100)

Tabelle 10: Vergleich der Häufigkeiten der Rezidivlokalisation bei der palliativen Erstlinienbehandlung mit Gem bzw. OFF-Gruppe nach OP und adjuvanter Vortherapie mit Gem

p-Wert	Lokalrezidiv	Fernmetastasen bei Rezidiv	KPS bei Therapiebeginn ≤ 80 vs. > 80
Chi ²	0,768	(0,013)	0,032
Fisher's Exakt- Test	(0,785)	0,019	(0,060)

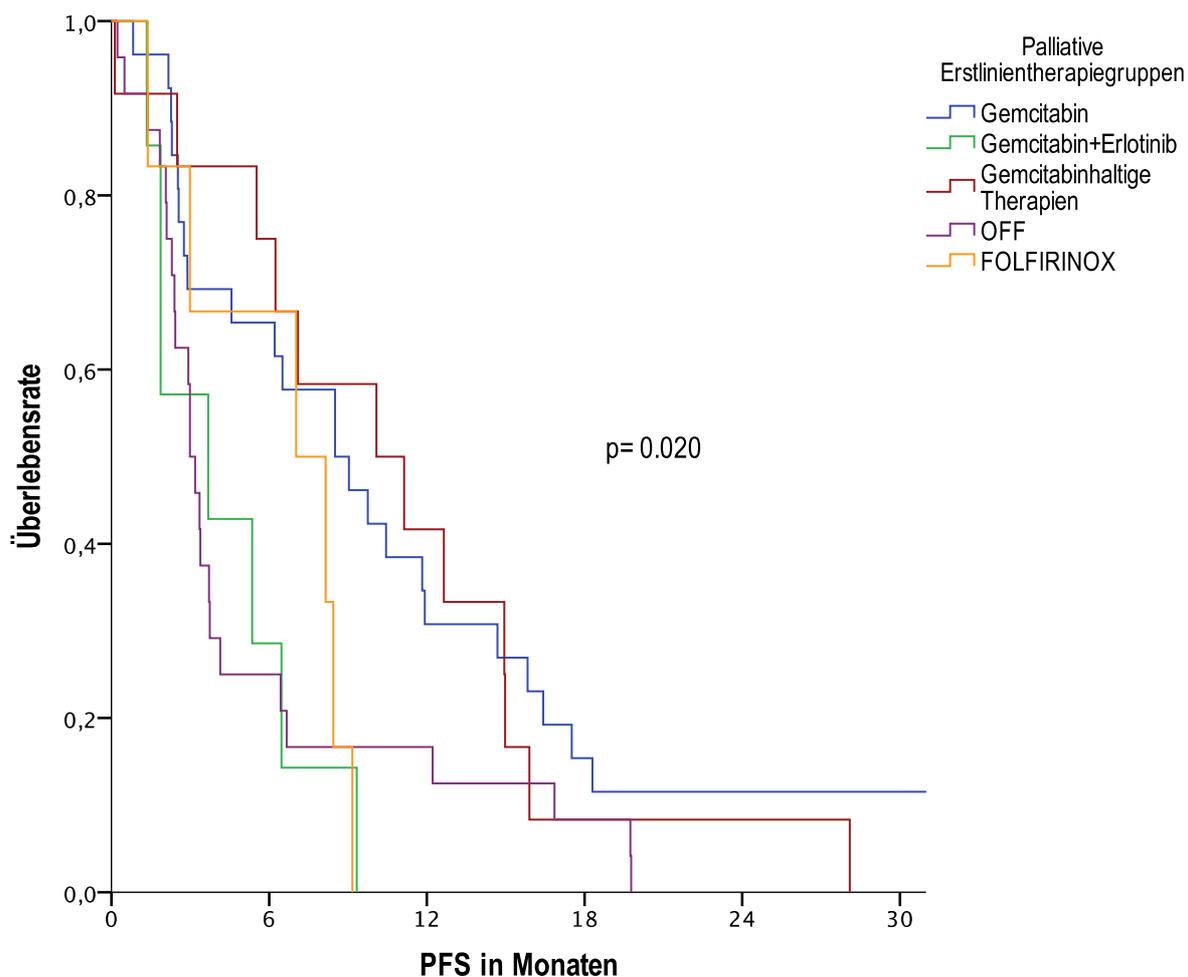
In der OFF- und FOLFIRINOX-Gruppe gab es prozentual berechnet mehr Fernrezidive als in den restlichen. Dieser Unterschied ist zwischen Gem- und OFF-Gruppe statistisch

signifikant, so auch die Häufigkeit von KPS-Werten > 80 bei palliativem Therapiebeginn, die unter Gem-Therapie fast doppelt so hoch war wie unter OFF.

4.2.4 Überlebenszeitanalysen nach OP und adjuvanter Gem-Therapie

4.2.4.1 PFS ab Beginn der Rezidivtherapie

Die Analyse des PFS ab Einsatz der palliativen Erstlinientherapie beim Rezidiv nach OP und adjuvanter Chemotherapie zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,020$).



Verbleibende Fälle im Laufe der Zeit („numbers at risk“)

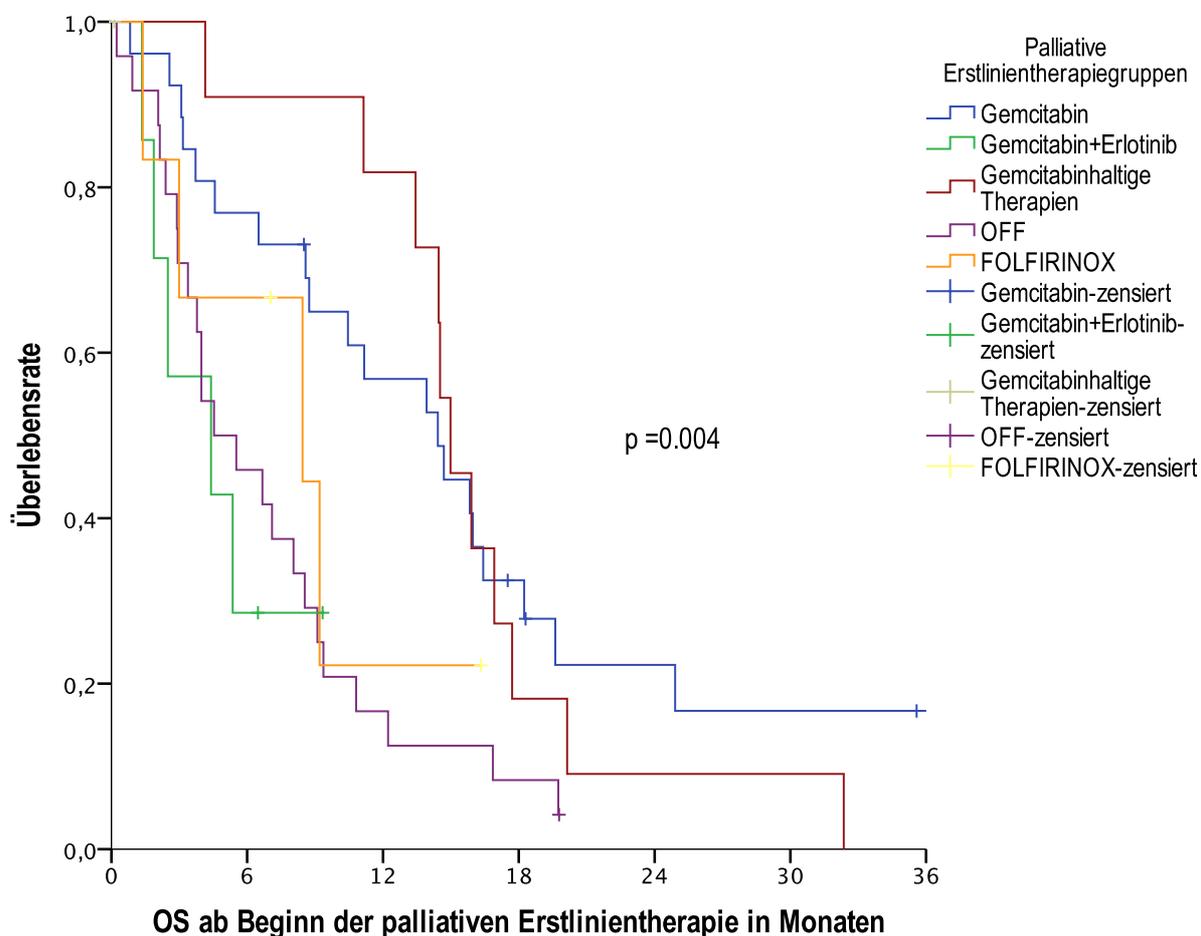
t in Jahren	0.5	1	1.5	2	3
Gem	17	8	4	3	2
Gem+Erlotinib	2	0			
Gemhaltig	9	5	1		
OFF	6	4	2		
FOLFIRINOX	4	0			

Abbildung 9: Kurve des progressionsfreien Überlebens ab Rezidiv nach adjuvanter Gem-Therapie für verschiedene palliative Chemotherapiegruppen. Das PFS ist in der Gem- und gemhaltigen Therapiegruppe länger als in der FOLFIRINOX-, der Gem+Erlotinib- und OFF-Therapiegruppe, wobei die letzten beiden jeweils das kürzeste PFS unter allen Therapiekombinationen aufweisen.

So war das PFS in den erneut monotherapeutisch mit Gem oder gembasierter Therapie behandelten Patientengruppen mit 8,51 und 10,09 Monaten unter allen am längsten und signifikant länger als in der mit OFF und der mit Gem+Erlotinib behandelten Gruppe, in denen das mediane PFS jeweils 2,99 (OFF) bzw. 3,68 Monate (Gem+Erlotinib) betrug. Das PFS in der FOLFIRINOX-Gruppe lag mit 7,03 Monaten zwischen dem der anderen Gruppen und war nicht signifikant verschieden im Vergleich mit dem PFS in den übrigen Gruppen.

4.2.4.2 OS ab Rezidivtherapiestart

Auch beim OS ab Erstlinientherapiebeginn zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0,004$) mit den längsten medianen Überlebenszeiten in der Gem- und gembasierten Therapiegruppe mit 14,42 und 14,98 Monaten.



Verbleibende Fälle im Laufe der Zeit („numbers at risk“)

t in Jahren	0,5	1	1,5	2	3
Gem	20	14	7	4	2
Gem+Erlotinib	2	0			
Gemhaltig	10	9	2	1	
OFF	11	4	2	0	

Abbildung 10: Kurve des OS ab Rezidiv nach adjuvanter Gem-Therapie für verschiedene palliative Chemotherapiegruppen. Das PFS ist in der Gem- und gemhaltigen Therapiegruppe länger als in der FOLFIRINOX-Gruppe und der Gem+Erlotinib- und OFF-Therapiegruppe, welche jeweils das kürzeste PFS unter allen aufweisen.

Das mediane OS ab palliativem Therapiestart war in der Gem- und gembasierten Gruppe signifikant - um knapp 10 Monate - länger als in der Gruppe, die mit Gem und Erlotinib und der, die mit OFF behandelt wurde; und auch im Vergleich zur FOLFIRINOX-Gruppe lag die OS-Differenz bei über 6 Monaten. Die mediane Gesamtüberlebenszeit der mit FOLFIRINOX Behandelten lag mit 8,44 Monaten erneut zwischen dem der anderen Gruppen ohne signifikante Unterschiede zu allen Anderen. Insgesamt wird in den gemhaltigen Chemotherapiegruppen ein medianes OS ab Operation von 33,08 (Gem) bzw. 32,39 Monaten (gembasierte) erreicht, was somit knapp 14 Monate länger ist als in der FOLFIRINOX-Gruppe (18,49 Monate OS ab OP), ca. 16 Monate länger als in der Gem+Erlotinib (16,82 Monate ab OP) und etwa 20 Monate länger als in der OFF-Gruppe (12,65 Monate ab Operationszeitpunkt).

4.2.4.3 Log-Rank-Analysen von PFS und OS bei der Rezidivtherapie nach OP und adjuvanter Behandlung mit Gem

Tabelle 11: Log-Rank-Analyse des PFS und OS nach Subgruppen, Anzahl der Fälle und Zensierungen je nach palliativer Erstlinientherapiegruppe bei Rezidivtherapie nach OP und adjuvanter Chemotherapie

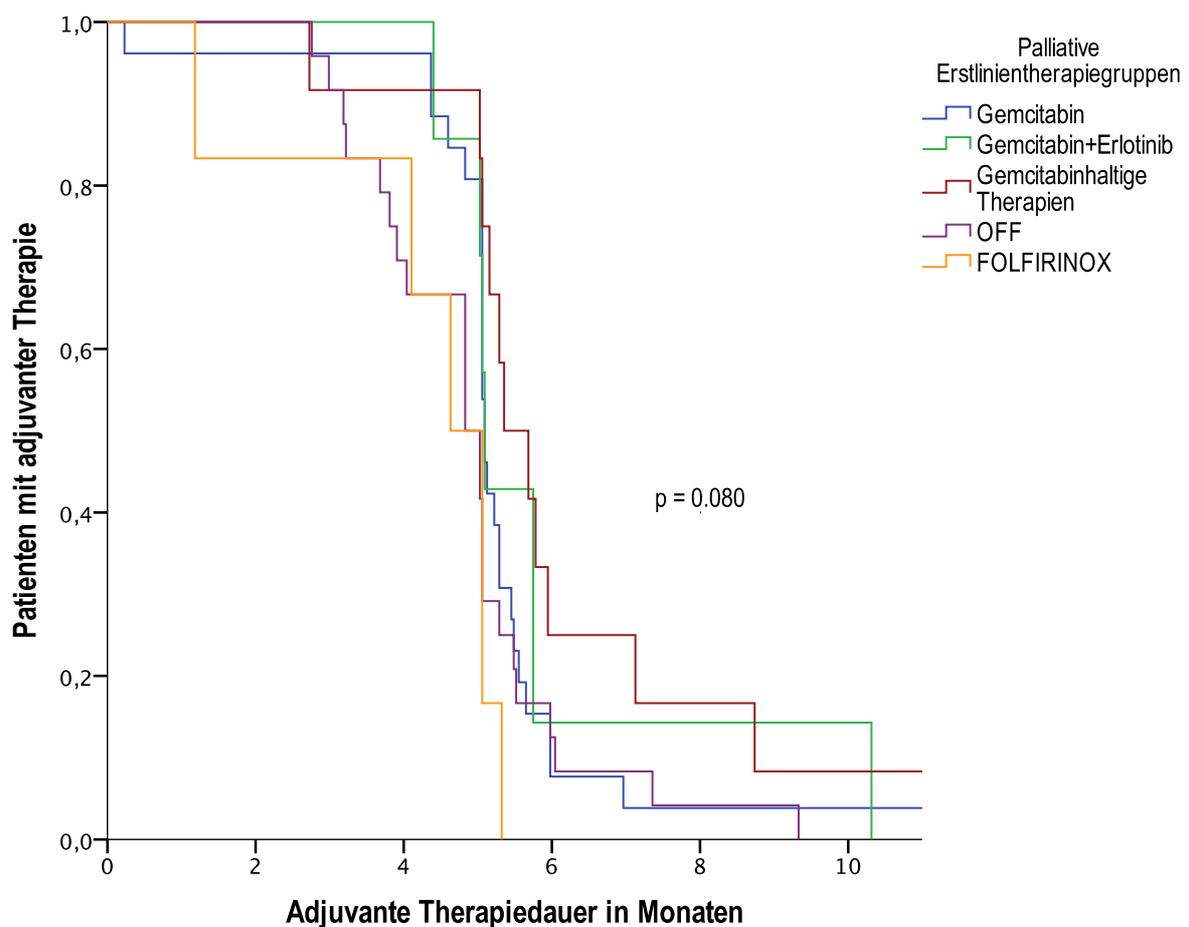
Therapiegruppe	Fälle	PFS		OS		ab OP		ab Beginn der palliativen Erstlinientherapie	
		Median in Monaten (95%-KI)	Log-Rank p-Wert	Zensierte	Median in Monaten (95% KI)	Log-Rank p-Wert	Median in Monaten (95%-KI)	Log-Rank p-Wert	
Gem	26	8,51 (4,45-12,57)	0,020	5	33,08 (21,02-45,15)	< 0,001	14,42 (8,78-20,07)	0,004	
Gem+Erlotinib	7	3,68 (1,87-6,47)		2	16,82 (16,13-17,52)		4,40 (1,87-6,47)		
Gembasierte Therapien	12	10,09 (3,23-16,95)		1	32,39 (27,17-37,62)		14,98 (13,42-16,54)		
OFF	24	2,99 (2,48-3,50)		1	12,65 (10,84-14,46)		4,53 (1,76-7,31)		
FOLFIRINOX	6	7,03 (3,61-8,81)		2	18,49 (12,06-24,93)		8,44 (2,99-9,19)		

Wie in Tabelle 11 ersichtlich, unterscheiden sich sowohl das mediane PFS als auch OS ab OP und auch das mediane OS ab Beginn der Rezidivbehandlung signifikant zwischen den palliativen Erstlinienchemotherapiegruppen. In Tabelle 12 sind die p-Werte beim paarweisen Vergleich von progressionsfreiem und Gesamtüberleben zwischen den Gruppen dargestellt. Signifikante Überlebensvorteile zeigten sich vor allem für die mit Gem allein oder in Kombination mit 5-FU, Folinsäure und Cisplatin im Vergleich zu den mit Gem+Erlotinib- und OFF Behandelten.

Tabelle 12: p-Werte beim paarweisen Überlebenszeitvergleich ab Erstlinientherapiebeginn beim Rezidiv nach OP und adjuvanter Gembehandlung

	Gem-Monotherapie		Gembasierte Therapien	
	PFS	OS	PFS	OS
Gem+Erlotinib	0,009	0,017	0,007	0,005
OFF	0,026	0,004	0,062j	0,005

4.2.4.4 Dauer von adjuvanter Therapie und DFS in den palliativen Erstlinientherapiegruppen



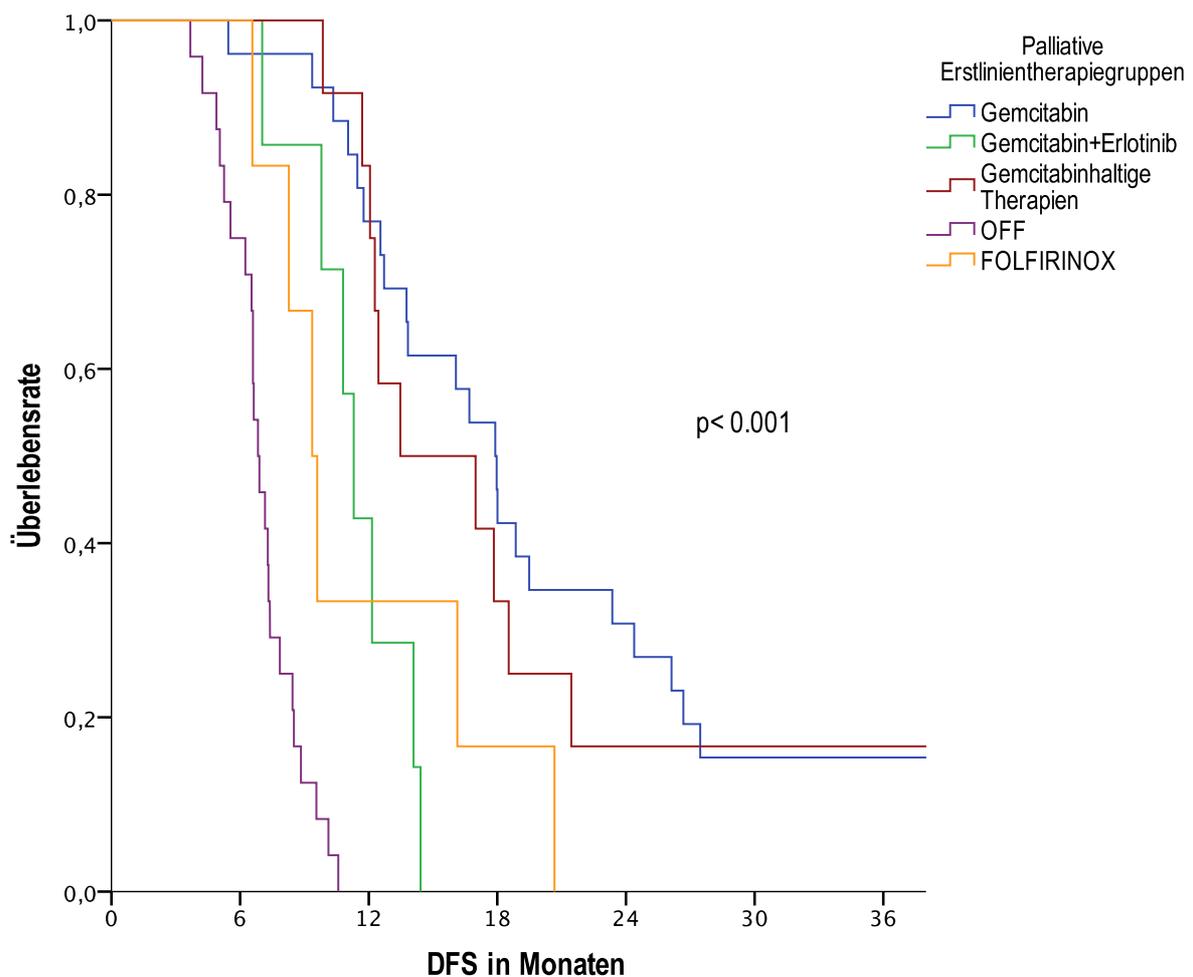
Verbleibende Fälle im Laufe der Zeit („numbers at risk“)

t in Monaten	3	6	12
Gem	25	2	1
Gem+Erlotinib	6	1	0

Gemhaltig	11	3	1
OFF	22	3	0
FOLFIRINOX	5	0	

Abbildung 11: Dauer der adjuvanten Therapie in den verschiedenen palliativen Erstlinientherapiegruppen
 Der Vergleich der adjuvanten Chemotherapiedauer in Monaten ist zwischen den Gruppen vergleichbar, mit Ausnahme der FOLFIRINOX- und Gem- und gemhaltigen Chemotherapiegruppe, bei denen die adjuvante Therapiedauer jeweils deutlich länger war als in der Gruppe der bei Rezidiv mit FOLFIRINOX behandelten Patienten.

Die mediane Dauer der adjuvanten Gem-Therapie war in der FOLFIRINOX-Gruppe mit 4,63 Monaten unter allen Rezidivtherapiegruppen am kürzesten und signifikant kürzer ($p=0,007$) im Vergleich zur gemhaltigen, palliativen Erstlinientherapiegruppe, in der die adjuvante Therapiedauer mit 5,36 Monaten am längsten unter allen beobachteten Gruppen war. Auch der Vergleich der medianen adjuvanten Behandlungsdauer zwischen FOLFIRINOX- und Gem-Monotherapiegruppe zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0.040$), während die adjuvante Therapiedauer unter den übrigen Gruppen vergleichbar war. Insgesamt betrug ihre mediane Dauer in allen Therapiegruppen ca. 5 Monate.



Verbleibende Fälle im Laufe der Zeit („numbers at risk“)

t in Monaten	6	12	24
--------------	---	----	----

Gem	25	20	8
Gem+Erlotinib	6	3	0
Gemhaltig	11	10	2
OFF	18	0	
FOLFIRINOX	5	2	0

Abbildung 12: Dauer des krankheitsfreien Überlebens in den verschiedenen palliativen Erstlinientherapiegruppen. Es zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen, wobei das DFS in den Gruppen, die beim Rezidiv mit OFF, Gem und Erlotinib und FOLFIRINOX behandelt wurden sichtbar kürzer als in den beiden verbleibenden Therapiegruppen ist.

Beim Vergleich des DFS, das für alle Operierten und adjuvant Behandelten insgesamt mediane 11,47 Monate (95%-KI: 9,61-13,32 Monate) betrug, zeigten sich deutliche und statistisch signifikante Differenzen zwischen dem DFS in der Gem-Gruppe, das von allen am längsten war, und allen anderen Gruppen außer der gembasierten. Auch das DFS in der mit gembasierten Therapien behandelten Patientengruppe war im Vergleich zu dem in der Gem+Erlotinib- und FOLFIRINOX-Gruppe signifikant länger. Ferner war das DFS in der OFF-Gruppe signifikant kürzer als in allen anderen.

Tabelle 13: Signifikante p-Werte beim paarweisen DFS-Vergleich ab OP-Datum, aufgeschlüsselt nach palliativer Erstlinientherapie

	Gem	Gembasierte Therapien	OFF
Gem+Erlotinib	0,001	0,016	< 0,001
OFF	< 0,001	< 0,001	-
FOLFIRINOX	0,015	> 0,05	0,016

4.2.4.5 Adjuvante Therapie- und DFS-Dauer sowie Zeitspanne zwischen OP und Beginn der adjuvanten Therapie und Rezidivdiagnose bis zum Beginn der palliativen Erstlinientherapie in den Rezidivtherapiegruppen

Tabelle 14: Log-Rank-Analyse der adjuvanten Therapiedauer und der Dauer des DFS je nach palliativer Erstliniengruppe

Therapiegruppe	n	Adjuvante Therapiedauer Median in Monaten (95%- KI)	DFS		Abstand OP/ adjuvante Therapie Median in Wochen (95%-KI)	Abstand Rezidiv/ Erstlinientherapie		p-Wert	
			p-Wert	Median in Monaten (95%-KI)		p-Wert	Median in Wochen (95%-KI)		
Gem	26	5,09 (4,95-5,24)	0,080	17,91 (15,48-20,33)	< 0,001	4,00 (2,57-5,43)	0,498	3,00 (1,60-4,39)	0,491
Gem+Erlotinib	7	5,09 (5,01-5,18)		11,30 (10,04-12,57)		6,43 (6,06-6,79)		1,43 (1,06-1,79)	
Gemhaltige Therapien	12	5,36 (4,69-6,02)		13,47 (5,77-21,17)		4,00 (1,09-6,91)		1,86 (1,53-2,18)	
OFF	24	4,83 (4,04-5,62)		6,83 (6,16-7,50)		5,43 (5,09-5,77)		3,14 (1,95-4,34)	
FOLFIRINOX	6	4,63 (3,87-5,39)		9,36 (7,79-10,94)		5,57 (5,06-6,09)		3,00 (1,51-4,49)	

Zwischen den Patientengruppen, die mit Gem mit oder ohne weitere Therapeutika behandelt wurden, gibt es weder Unterschiede im DFS, PFS noch OS. Die Zeit zwischen OP und adjuvanten Therapiestart und Rezidiv und palliativem Erstlinientherapiebeginn war zwischen keiner der Gruppen signifikant verschieden. Bei der adjuvanten Therapiedauer, der Zeitspanne zwischen OP und adjuvanter Therapie und Rezidiv und Beginn der Erstlinientherapie, DFS und PFS gab es keine zensierten Fälle.

4.2.5 Zweitlinientherapie nach Rezidivtherapie mit Gem und gembasierter Therapie

Bei Progress unter Gem in Mono- oder Kombinationstherapie wurde ungeachtet des Rezidivzeitpunktes in 50 % der Fälle eine Zweitlinientherapie durchgeführt, davon in 52,6 % mit OFF, in 15,8 % mit Paclitaxel und in je 10,5 % der Fälle mit Oxaliplatin und Capecitabin bzw. Gem+Erlotinib, sowie in je 5,3 % der Fälle mit 5-FU und Folinsäure bzw. Carboplatin und Paclitaxel.

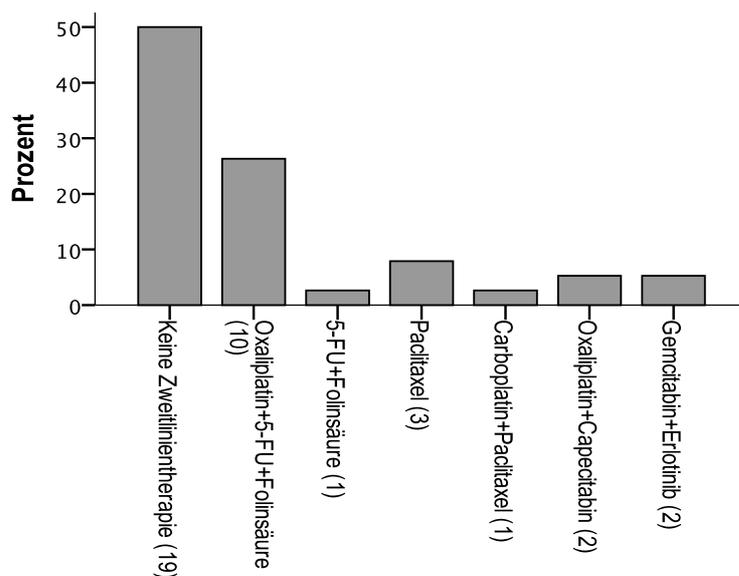


Abbildung 13: Zweitlinientherapiedurchführung nach Progress unter Rezidivbehandlung mittels Gem/gembasierten Kombinationstherapien. In der Hälfte der Fälle wurde eine Zweitlinientherapie durchgeführt, diese wiederum in 52,6% der Fälle mittels OFF.

4.2.5.1 Zweitlinientherapie beim Progress unter früher Rezidivbehandlung mit Gem in Mono- oder Kombinationstherapie

Nach erneuter Anwendung von Gem bzw. gembasierter Therapie bei frühen Rezidiven < 6 Monate nach Beendigung der adjuvanten Behandlung wurde bei 58,3 % der Patienten bei einem Progress eine Zweitlinientherapie begonnen, die in 28,6 % der Fälle mit OFF durchgeführt wurde. Bei ebenso vielen Patienten wurde beim Progress

zusätzlich zum Gem Erlotinib verabreicht, bei den übrigen Patienten in jeweils 14,3 % der Fälle Oxaliplatin und Capecitabin, Paclitaxel oder 5-FU und Folsäure.

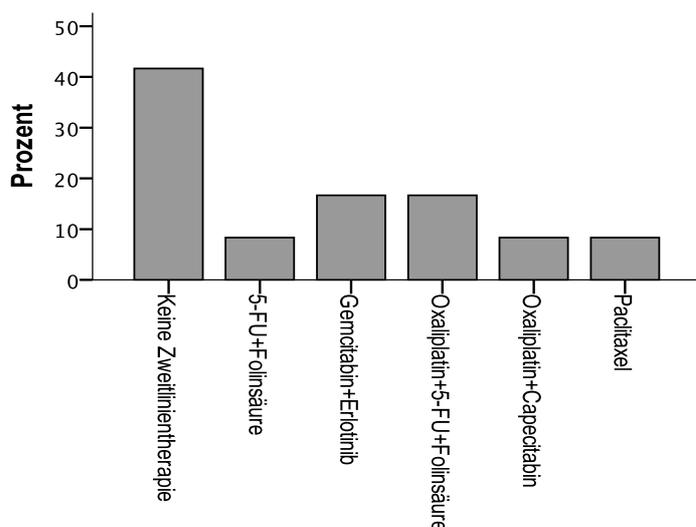


Abbildung 14: Zweitlinientherapie durchführung nach Progress unter Rezidivbehandlung mittels Gem/ gembasierten Kombinationstherapien bei frühem Rezidiv < 6 Monate nach adjuvanten Therapieende. In einem Großteil der Fälle wurden OFF, Oxaliplatin und FF genutzt (57.2%), sonst Gem+Erlotinib und teils Paclitaxel.

4.3 Rezidiv < 6 und ≥ 6 Monate nach Beendigung der adjuvanten Therapie

Bei frühen Rezidiven innerhalb des ersten halben Jahres nach adjuvanten Therapieabschluss waren Fernrezidive häufiger als bei späteren Rezidiven.

Tabelle 15: Rezidivlokalisationen bei Diagnose < und ≥ 6 Monate nach Ende der adjuvanten Therapie. Bei frühen Rezidiven gab es anteilig etwas mehr Fernrezidive als bei späteren Rezidiven

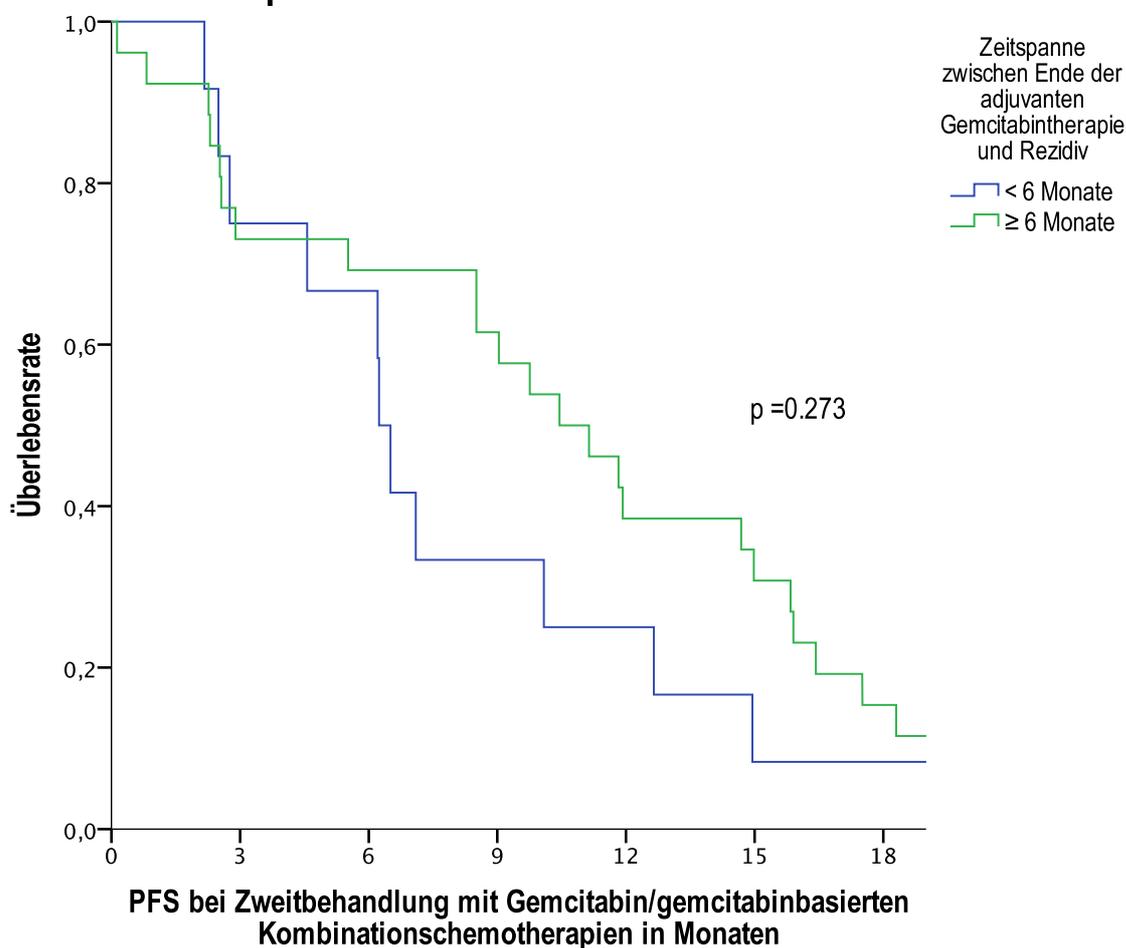
	Rezidiv < 6 Monate n (%)	Rezidiv ≥ 6 Monate n (%)
Lokalrezidiv	13 (24,5)	13 (36,1)
Fernrezidiv	40 (75,5)	23 (63,9)
Gesamt	53 (100)	36 (100)

Tabelle 16 zeigt die Häufigkeit der Rezidive vor und nach Ablauf eines halben Jahres nach adjuvanten Therapieabschluss, aufgeschlüsselt nach palliativen Erstlinientherapiegruppen. Alle mit OFF behandelten Patienten und ein Großteil der mit Gem+Erlotinib und FOLFIRINOX behandelten Patienten hatten ein Rezidiv < 6 Monate nach adjuvanter Chemotherapiebeendigung, während die Anzahl solcher Patienten mit vergleichsweise frühem Rezidiv in der Gruppe mit gemhaltiger Therapie die Hälfte, in der Gemmonotherapiegruppe ca. ein Viertel betrug

Tabelle 16: Rezidivhäufigkeit < und ≥ 6 Monate nach adjuvanten Therapieabschluss in den in die nähere Analyse einbezogenen Chemotherapiegruppen: n= x (%) und mediane Zeit zwischen Ende der adjuvanten Therapie und Rezidivzeitpunkt in Monaten.

	Rezidiv < 6 Monate n (%)	Rezidiv ≥ 6 Monate n (%)	Mediane Zeitspanne zwischen Ende der adjuvanten Therapie und Rezidiv in Monaten insgesamt (95 %-KI)	Mediane Zeitspanne zwischen Ende der adjuvanten Therapie und Rezidiv in Monaten in der Gruppe „Rezidiv < 6 Monate“ (95 %-KI)
Gesamt	46 (61,3)	29 (38,7)	4,14 (2,58-5,70)	1,61 (0,24-2,98)
Gem	6 (23,1)	20 (76,9)	10,05 (5,18-14,92)	3,75 (2,92-4,57)
Gem+Erlotinib	6 (85,7)	1 (14,3)	3,75 (2,82-4,67)	3,38 (1,93-4,84)
Gemhaltige Therapien	6 (50)	6 (50)	5,75 (1,61-12,67)	4,14 (0,51-5,03)
OFF	24 (100)	0	0,33 (0,01-0,64)	0,33 (0,01-0,64)
FOLFIRINOX	4 (66,7)	2 (33,3)	3,25 (0,41-6,09)	2,92 (0,93-4,92)

4.3.1 Das PFS in Abhängigkeit des Rezidivzeitpunktes bei erneuter Gem-Therapie



Verbleibende Fälle im Laufe der Zeit („numbers at risk“)

t in Jahren	0,5	1	1,5
< 6 Monate	8	3	1
> 6 Monate	18	10	4

Abbildung 15: Progressionsfreies Überleben ab Beginn der palliativen Erstlinientherapie in Abhängigkeit des Rezidivzeitpunktes und seinem Abstand vom Ende der adjuvanten Gem-Therapie < und ≥ 6 Monate bei der Behandlung

mit Gem und gembasierten Chemotherapien. Die PFS- Zeiten sind zumeist etwas höher bei erneuter Therapie ≥ 6 Monate nach Ende der adjuvanten Therapie, unterscheiden sich jedoch nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Das PFS in der Gesamtgruppe der mit Gem und gemhaltigen Therapien Behandelten betrug bei deren erneuter Gabe bei einem Rezidiv < 6 Monate nach Beendigung der adjuvanten Gem-Therapie mediane 6,24 Monate (95 %-KI: 5,74-6,74 Monate) und bei der Verwendung ≥ 6 Monate nach Ende der adjuvanten Therapie mediane 10,45 Monate (95 %-KI: 6,96-13,94 Monate), in der Gemgruppe allein jeweils 4,57 Monate (95 %-KI: 0,43-8,71 Monate) bzw. 9,76 Monate (95 %-KI: 6,66-12,85 Monate) und in der Gruppe der gemhaltigen Therapien alleine 7,09 Monate (95 %-KI: 2,48-11,71 Monate) bzw. bei einer Gabe ab 6 Monaten nach Ende der adjuvanten Therapie 11,14 Monate (95 %-KI: 0,13-22,49 Monate). Das mediane PFS unterschied sich somit sowohl bei der Rezidivtherapie mit Gem allein als auch in Kombination nicht signifikant beim Vergleich der Anwendung nach Ende eines halben Jahres oder innerhalb der ersten sechs Monate nach Beendigung der adjuvanten Gem-Therapie.

Tabelle 17: p-Werte beim log-rank-Vergleich des PFS und OS ab Erstlinientherapiebeginn beim Rezidiv innerhalb des oder nach einem halben Jahr nach Beendigung der adjuvanten Therapie bei der erneuten Behandlung mit Gem in Mono- oder Kombinationstherapie. Die Überlebenszeiten unterschieden sich bei früherem bzw. späterem Rezidiv bei der erneuten, gemhaltigen Chemotherapie nicht statistisch signifikant voneinander

	Gem-Monotherapie	Gem-Kombinationstherapie	Beide Therapiegruppen
PFS	0,477	0,174	0,273
OS	0,358	0,904	0,439

4.3.1.1 Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen rezidivfreier Zeit ab Ende der adjuvanten Behandlung und PFS/OS

Bei der Untersuchung auf einen Zusammenhang der Zeitspannenwerte zwischen Ende der adjuvanten Gem-Therapie und Rezidivdiagnose einerseits und dem PFS ab Beginn der Rezidivbehandlung andererseits zeigt sich ein positiver Spearman'scher Korrelationskoeffizient r_s zwischen 0,1 und 0,2 ohne statistische Signifikanz. Dies verhält sich analog beim OS.

Tabelle 18: Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient r_s für die Parameter „Zeitspanne zwischen adjuvanter Therapiebeendigung und Rezidivdiagnose“ und „PFS/OS ab Rezidivtherapiebeginn mit Gem und gemhaltigen Therapien“

Zeitmaß des Überlebens ab Erstlinientherapiestart	Korrelationskoeffizient r_s	p-Wert
PFS	0,186	0,256
OS	0,116	0,483

Abbildung 16 stellt einen Scatterplot zur Visualisierung eventueller Korrelationen zwischen den untersuchten Zeitspannen am Beispiel des OS dar.

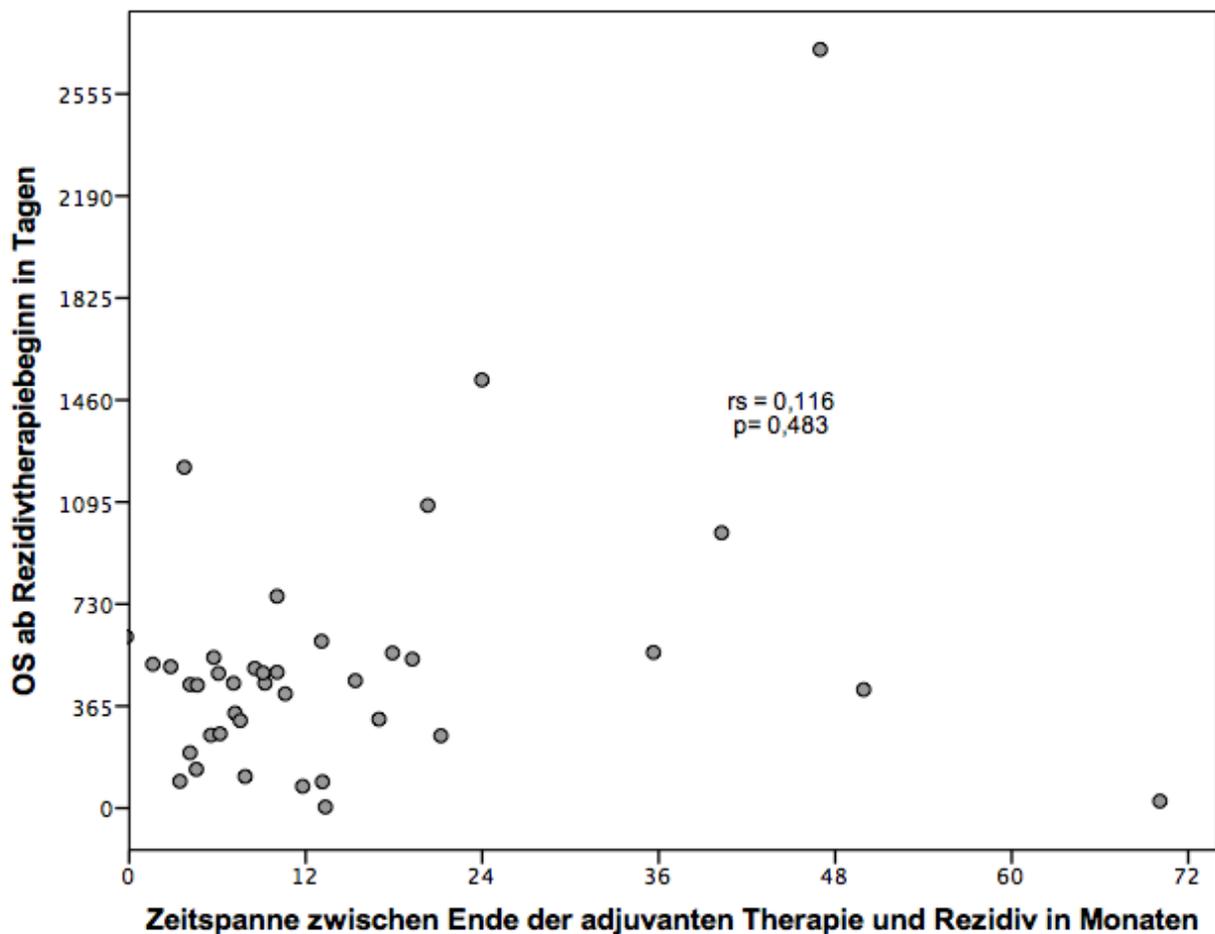
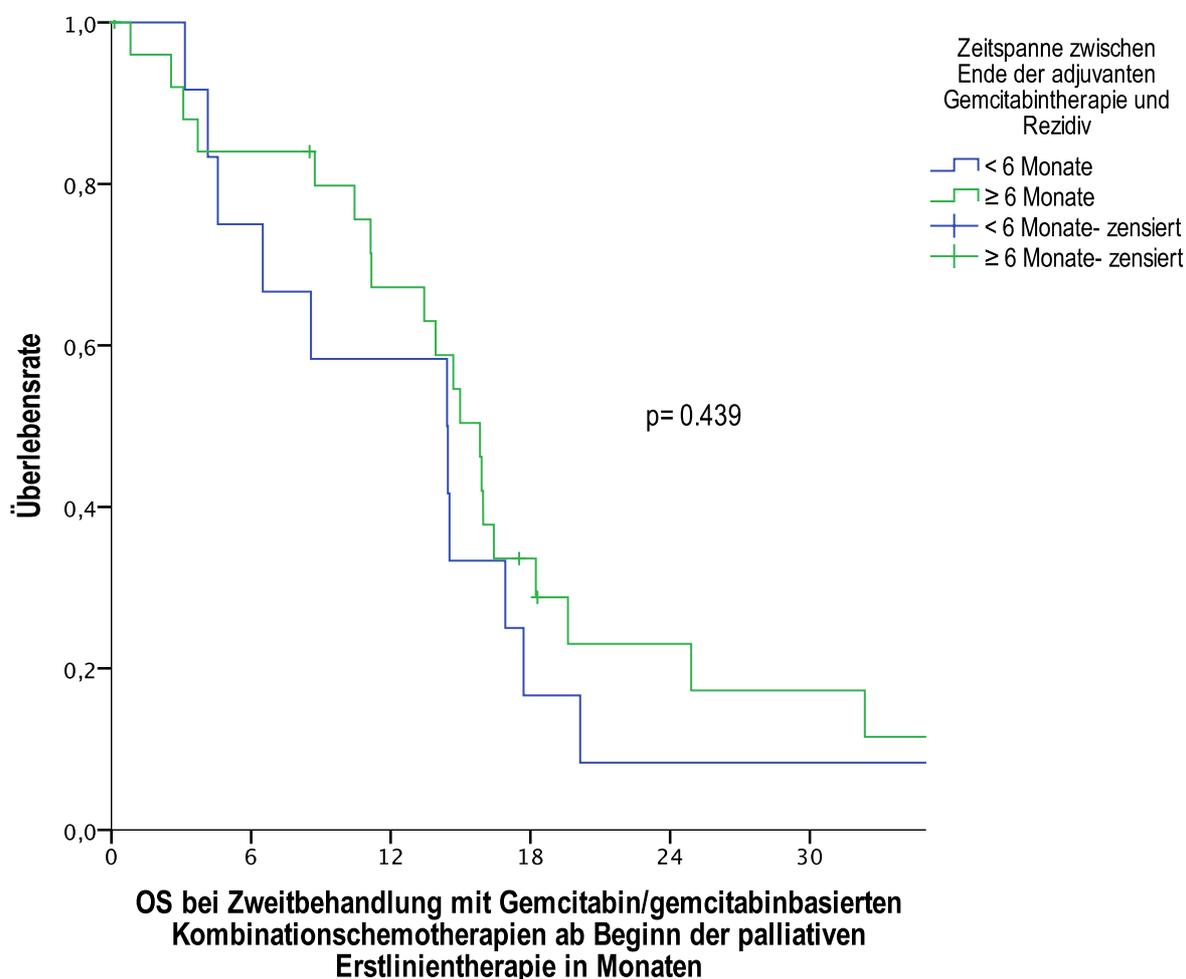


Abbildung 16: Scatterplot zur Visualisierung und Abschätzung eventueller Abhängigkeiten zwischen der Zeitspanne zwischen adjuvanter Therapiebeendigung und Rezidiv und dem OS ab Rezidivtherapiestart

4.3.2 Das OS in Abhängigkeit vom Rezidivzeitpunkt bei erneuter Gem-Therapie

Auch die Differenz der Gesamtüberlebenszeiten ab Beginn der Erstlinientherapie bei der Behandlung mit Gem bzw. gemhaltiger Therapie bei Patienten mit Rezidiv < 6 Monate und ≥ 6 Monate nach Ende der adjuvanten Therapie erwies sich als nicht signifikant ($p=0,439$). Das mediane OS ab palliativem Therapiestart betrug bei Therapiebeginn mit Gem mono < 6 Monate nach adjuvanter Therapiebeendigung 6,51 Monate (95 %-KI: 1,69-11,32 Monate) und lag bei Rezidiven ≥ 6 Monate nach Ende der adjuvanten Therapie bei medianen 15,84 Monaten (95 %-KI: 12,98-18,69 Monate). Bei Rezidivbehandlung mit gemhaltiger Therapie war der Unterschied geringer ausgeprägt. Das mediane OS ab Beginn der palliativen Erstlinientherapie betrug bei Rezidiven < 6 Monate nach Ende der adjuvanten Therapie 14,52 Monate (95 %-KI: 11,56-17,48 Monate) und bei erneuter Gem-Nutzung ≥ 6 Monate nach Ende der adjuvanten Gem-

Therapie 14,98 (95 %-KI: 11,67-18,29) Monate. Bei Zusammenfassung der Gem-Monotherapie und gembasierten Therapie ergibt sich ein medianes OS ab Beginn der Erstlinientherapie von 14,42 (95 %-KI: 4,44-24,41) Monaten bei einem Rezidiv < 6 Monate nach Ende der adjuvanten Therapie, bei ≥ 6 Monaten ein medianes OS von 15,84 (95 %-KI: 13,49-18,18) Monaten.



Verbleibende Fälle im Laufe der Zeit („numbers at risk“)

t in Jahren	0,5	1	1,5	2
< 6 Monate	9	7	2	
> 6 Monate	21	16	7	4

Abbildung 17: Gesamtüberleben ab Beginn der palliativen Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom Rezidivzeitpunkt und seinem Abstand vom Ende der adjuvanten Gem-Therapie < und ≥ 6 Monate im Vergleich bei der Behandlung mit Gem und gembasierten Chemotherapien. Es zeigt sich tendenziell ein etwas längeres Gesamtüberleben ab palliativer Erstlinientherapie bei der zweimaligen Behandlung mit Gem bzw. gembasierter Therapie bei Rezidiven nach 6 Monaten; die Unterschiede sind jedoch insgesamt gering und ohne statistische Signifikanz.

In der Gruppe < 6 Monate gibt es eine Zensierung, in der anderen Gruppe 5 Zensierungen bei der Analyse des OS ab Beginn der palliativen Therapie; in der PFS-Analyse gibt es keine Zensierungen.

4.4 Cox-Regressionsanalyse bei chemotherapeutisch nach OP und adjuvanter Gem-Therapie behandelten Patienten

Innerhalb der univariaten Cox-Regressionsanalyse des OS in der Behandlungsgruppe nach OP und adjuvanter Gem-Therapie zeigten sich der T-Status T1/2 vs. T3/4 ($p=0,148$), R-Status R0 vs. R1 ($p=0,434$), die Rezidivlokalisierung lokal vs. fern ($p=0,655$) und ein KPS \leq und > 80 ($p=0,469$) bei Beginn der Rezidivtherapie nicht als von signifikantem Einfluss auf die Gesamtüberlebensdauer.

Die Tumordifferenzierung (G1 vs. G3: HR: 0,27, 95 %-KI: 0,10-0,75, $p=0,011$, G2 vs. G3: HR: 0,85, 95 %-KI: 0,35-0,95, $p=0,032$), der N-Status (N0 vs. N+: HR:0,53, 95 %-KI: 0,29-0,97, $p=0,038$) und Ca19-9-Wert (< 37 U/ml vs. > 1000 U/ml: HR: 0,36, 95 %-KI: 0,18-0,70, $p=0,003$, Wert 37-1000 vs. > 1000 U/ml: $p=0,135$) bei Beginn der palliativen Chemotherapie sowie die Art der Erstlinienchemotherapie (Gem vs. OFF: HR: 0,10, 95 %-KI: 0,05-0,22, $p < 0,001$, gembasierte Therapien vs. OFF: HR: 0,13, 95 %-KI: 0,06-0,29, $p < 0,001$, FOLFIRINOX vs. OFF HR: 0,34, 95 %-KI: 0,12-0,99, $p=0,048$, Gem+Erlotinib vs. OFF, $p=0,441$) zeigten sich in univariater Analyse als signifikante Einflussfaktoren auf das Überleben ab Erstlinientherapiebeginn.

Tabelle 19: Cox-Regressionsanalyse der Faktoren, die in univariater Analyse signifikanten Einfluss auf das OS bei operierten, adjuvant mit Gem vorbehandelten Patienten und anschließender, palliativer Erstlinientherapie bei einem Rezidiv hatten hier in multivariater Cox-Regressionsanalyse mit jeweiliger Fallzahl, Hazard Ratio und p-Wert.

Prognostischer Faktor	Fallzahl	HR (95 %-KI)	p-Wert, multivariat
Tumordifferenzierung			
G1	6	0,18 (0,05-0,62)	0,006
G2	38	0,70 (0,36-1,38)	0,303
G3	20	-	-
Palliatives Erstlinientherapieschema			
Gem	21	0,09 (0,04-0,23)	< 0,001
Gem+Erlotinib	7	0,54 (0,17-1,69)	0,288
Gembasierte Therapien	11	0,21 (0,08-0,55)	0,001
FOLFIRINOX	5	0,26 (0,07-0,92)	0,037
OFF	20	-	-
Höhe des Ca19-9 bei Beginn der palliativen Therapie			
< 37 U/ml	18	0,29 (0,12-0,66)	0,003
37-1000 U/ml	22	0,50 (0,25-1,03)	0,060
> 1000 U/ml	24	-	-
N-Status			
N0	12	0,84 (0,39-1,85)	0,672
N+	52	-	-

Eine Tumordifferenzierung von G1 vs. G3, die palliative Erstlinientherapie mit Gem, gembasierter Therapie und FOLFIRINOX beim Rezidiv im Vergleich zur Therapie mit OFF sowie ein Ca19-9-Wert < 37 U/ml im Vergleich zu einem Wert > 1000 U/ml waren

auch in der multivariaten Analyse als unabhängige, prognostische Faktoren mit relevantem Einfluss auf das Gesamtüberleben zu identifizieren.

4.5 Analysen zur Behandlung mit Gem und gemhaltigen Therapien als palliative Erstlinientherapie nach OP mit oder ohne adjuvante Therapie und im primär palliativen Therapiekontext

4.5.1 Patienten- und Tumorcharakteristika bei Beginn der gembasierten, palliativen Erstlinientherapie

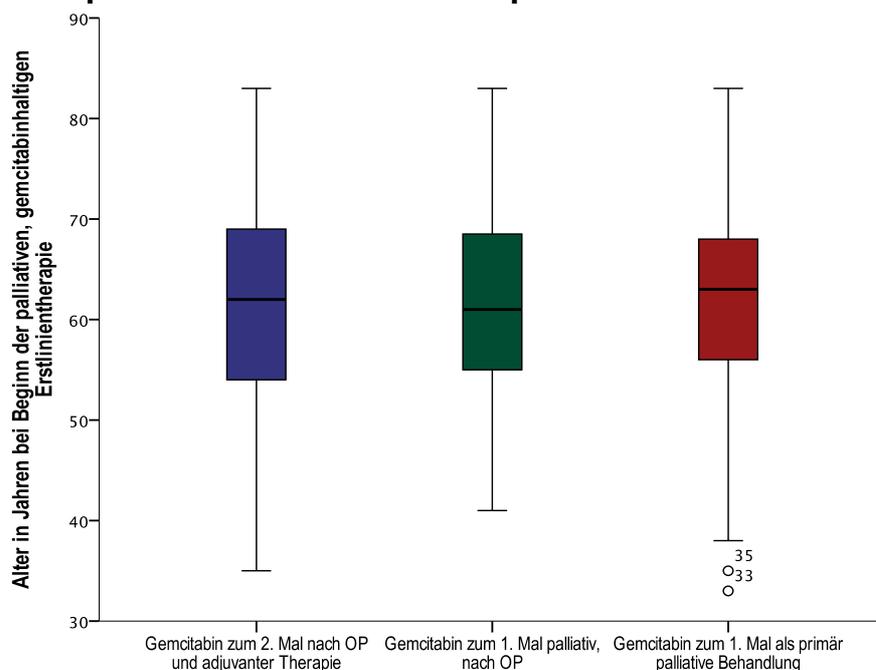


Abbildung 18: Alter bei Beginn der palliativen Erstlinientherapie mit Gem bzw. gembasierter Therapie je nach Vorbehandlung mit OP mit oder ohne adjuvante Therapie oder in primär palliativer Therapiesituation

Beim Vergleich der Patienten- und Tumoreigenschaften bei Beginn der gembasierten, palliativen Erstlinientherapie nach OP mit oder ohne adjuvante Therapie (Op-Ad-Rez-Gem bzw. OP-Rez-Gem) oder bei der Behandlung primär fortgeschrittener Tumoren (InOP-Gem) waren medianes Alter bei Therapiebeginn, Geschlecht, Tumordifferenzierung und Anteil der Raucher zwischen den Gruppen vergleichbar, wobei es in der Therapiegruppe mit Rezidivbehandlung nach OP und adjuvanter Therapie (OP-Ad-Rez-Gem) einen Trend zu weniger Tumoren mit niedriger Differenzierung (G3) gab (ca. 20% in der OP-Ad-Rez-Gem-Gruppe im Vergleich zu ca. 40% in der OP-Rez-Gem- und InOP-Gem-Gruppe). Auch Resektions- und Lymphknotenstatus sowie das Tumorstadium waren nach pathologischer Resektatanalyse zwischen den Operierten mit bzw. ohne anschließende adjuvante Therapie nicht signifikant verschieden. Die Tumor-

lokalisierung betreffend, gab es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit deutlich mehr Pankreaskopftumoren in den zuvor operierten Patientengruppen (ca. 90% nach OP vs. 68% ohne OP-Möglichkeit).

Tabelle 20: Patientencharakteristika n (%) bei palliativ mit Gem behandelten Patienten je nach Vortherapie

Charakteristika	Nach Resektion und adjuvanter Gem-Therapie (OP-Ad-Rez-Gem) n (%)	Nach Resektion ohne adjuvante Therapie (OP-Rez-Gem) n (%)	Primär palliative Gem-Therapie (InOP-Gem) n (%)	p-Wert (Chi2-Test)
Patientenanzahl	45	95	322	-
Medianes Alter und Spannweite bei Beginn der Erstlinientherapie in Jahren	62 (35-83)	61 (41-83)	63 (33-83)	-
Geschlecht: männlich	23 (51,1)	54 (56,8)	189 (58,87)	0,620
Tumorlokalisierung				
Pankreaskopf	37 (90,2)	85 (91,4)	211 (68,5)	< 0,001
Andere				
Differenzierungsgrad				
G1	5 (11,4)	4 (4,3)	12 (6,5)	0,075
G2	30 (68,2)	52 (55,3)	96 (51,6)	
G3	9 (20,5)	38 (40,4)	78 (41,9)	
Resektionsstatus				
R0	30 (68,2)	55 (62,5)	-	0,536
R1	14 (31,8)	33 (37,5)	-	
Lymphknotenstatus				
N0	6 (13,3)	15 (16,1)	-	0,668
N+	39 (86,7)	78 (83,9)	-	
T-Stadium				
T1/T2 bei Diagnose	4 (8,9)	14 (15,1)	-	0,313
T3/T4 bei Diagnose	41 (91,1)	79 (84,9)	-	
Raucher	16 (55,2)	32 (48,5)	115 (47,1)	0,713

Der KPS bei Beginn der palliativen Erstlinienbehandlung war zwischen den Gruppen nicht signifikant verschieden, wobei sich bei den primär palliativ Behandelten ein Trend zu weniger Patienten mit einem KPS von über 80 zeigte. Ca-19-9-Wert bei Beginn und sein Minimalwert während der palliativen Erstlinientherapie unterschieden sich jeweils signifikant zwischen den Gruppen, wobei der Tumormarker bei Therapiebeginn in der primär palliativen Gruppe häufiger > 1000 U/ml betrug als in den zwei anderen mit dortigen Medianwerten um 300 U/ml. Er sank jedoch in allen drei Gruppen prozentual unter Therapie um einen ähnlichen Betrag (zwischen 60 und 65 %) auf weiterhin signifikant unterschiedliche (p=0.008) mediane Minimalwerte von knapp 100 U/ml bei den Voroperierten und ca. 400 U/ml in der Primärdiagnosegruppe (InOP-Gem). Auch die Höhe von Gamma-GT und LDH unterschieden sich bei palliativem Therapiestart signifikant zwischen den Gruppen mit einem höheren GGT-Wert in der primär palliativen Therapiegruppe im Vergleich zu den vorher operierten Patientengruppen und einer LDH, die bei Rezidiv nach OP und adjuvanter Therapie häufiger im Normbereich war, als in den zwei übrigen Gruppen.

Tabelle 21: KPS, Ca19-9, GGT und LDH je nach palliativer Chemotherapiegruppe beim Rezidiv

	Nach Resektion und adjuvanter Gem-Therapie (OP-Ad-Rez-Gem) n (%)	Nach Resektion ohne adjuvante Therapie (OP-Rez-Gem) n (%)	Primär palliative Gem-Therapie (InOP-Gem) n (%)	p-Wert (Chi ² -Test)
Medianer KPS bei Therapiebeginn (Spannbreite)	85 (60-100)	80 (50-100)	80 (50-100)	-
≤ 80	18 (50,0)	42 (51,2)	173 (62,9)	0,082
> 80	18 (50,0)	40 (48,8)	102 (37,1)	
Ca19-9-Wert bei palliativem Erstlinientherapiebeginn				
< 37 U/ml	20 (44,4)	25 (26,3)	97 (30,1)	< 0,001
37-1000 U/ml	13 (28,9)	45 (47,7)	84 (26,1)	
> 1000 U/ml	12 (26,7)	25 (26,3)	141 (42,8)	
Median	291 (1-9769)	329,5 (1-82149)	1156,5 (1-2245154)	
Minimalwert unter Therapie				
< 37 U/ml	12 (36,4)	23 (28,4)	63 (26,4)	0,008

37-1000 U/ml	15 (45,5)	44 (54,3)	90 (37,7)	
> 1000 U/ml	6 (18,2)	14 (17,3)	86 (36,0)	
Median	106,5 (1-3925)	131,5 (1-17897)	408 (1-1043301)	
Prozentuales Absinken unter Therapie	63,41	60,09	64,72	
GGT				
≤ 55 U/l	37 (82,2)	77 (81,1)	193 (59,9)	< 0,001
> 55 U/l	8 (17,8)	18 (18,9)	129 (40,1)	
LDH				
≤ 250 U/l	15 (100,0)	40 (74,1)	115 (70,1)	0,044
> 250 U/l	0 (0,0)	14 (25,9)	49 (29,9)	

Bei den primär palliativ Behandelten bestand bei Therapiebeginn signifikant häufiger eine Fernmetastasierung als in den beiden Gruppen mit vorheriger Operation.

Tabelle 22: Lokalisation des Primärtumors/ Rezidivs in den verschiedenen palliativen Erstlinientherapiegruppen

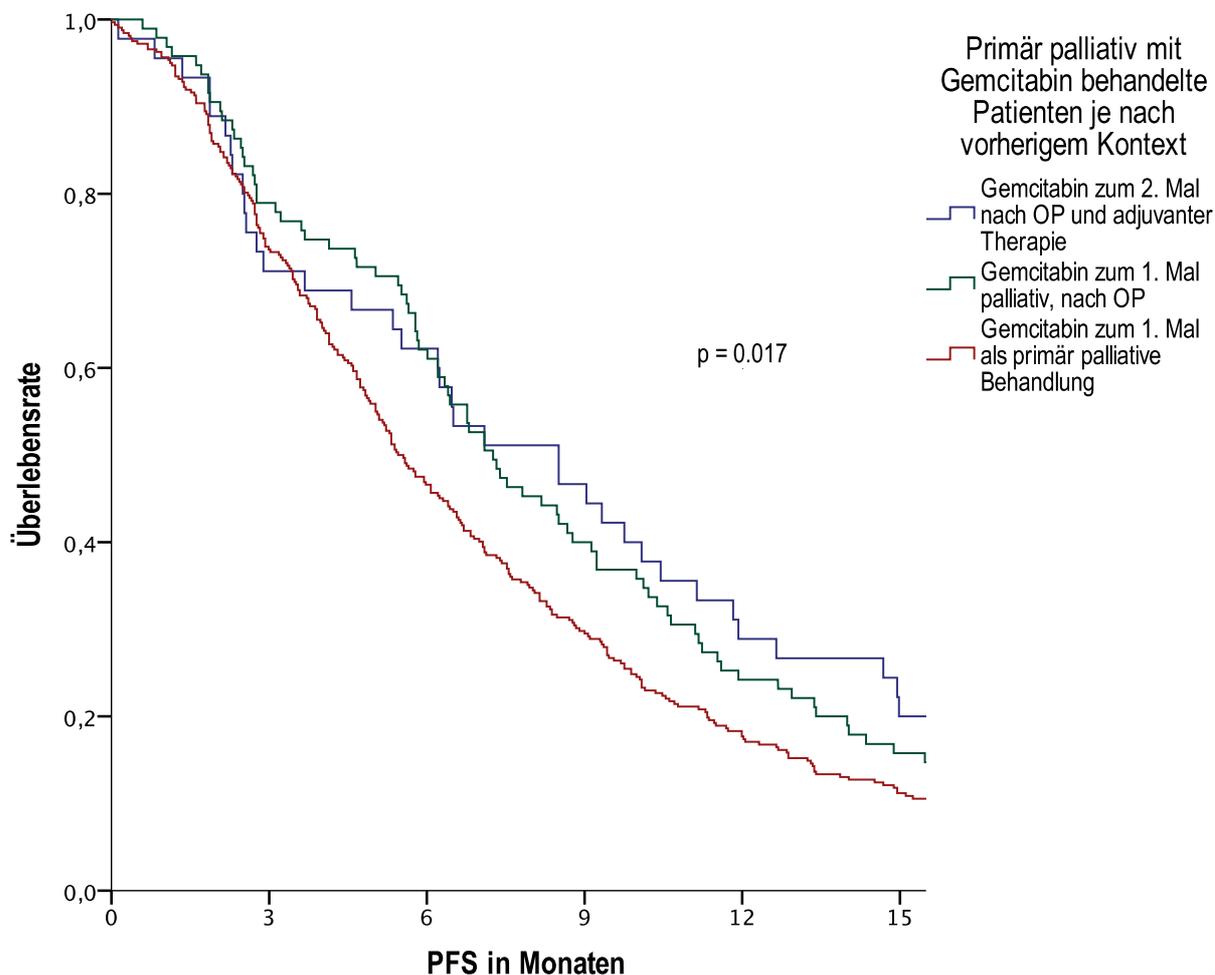
	OP-Ad-Rez-Gem n (%)	OP-Rez-Gem n (%)	InOP-Gem n (%)	p-Wert (Chi²-Test)
Tumorlokalisation				
Lokal	15 (33,3)	31 (32,6)	58 (18,2)	0,003
Fern	30 (66,7)	64 (67,4)	260 (81,8)	

4.5.2 Überlebenszeitanalysen bei der Erstlinientherapie mit Gem in verschiedenen Behandlungskontexten

4.5.2.1 PFS ab palliativem, gemhaltigen Erstlinientherapiebeginn

Die Betrachtung des PFS in den drei verschiedenen mit Gem oder gemhaltiger palliativer Erstlinientherapie behandelten Patientengruppen ergibt ein signifikant ($p=0,017$) längeres PFS bei Behandlung zuvor operierter Patienten von 8,51 Monaten bei Rezidivbehandlung nach OP und adjuvanter Gem-Therapie (OP-Ad-Rez-Gem) und 7,26 Monaten bei Rezidivbehandlung nach alleiniger OP (OP-Rez-Gem) im Vergleich zu primär palliativ Behandelten (5,45 Monate bei InOP-Gem).

Der PFS-Vergleich zwischen den beiden Gruppen mit vorheriger Operation zeigte hingegen keine signifikanten Unterschiede ($p=0,800$). Bei der PFS-Analyse gab es keine zensierten Fälle.



Verbleibende Fälle im Laufe der Zeit („numbers at risk“)

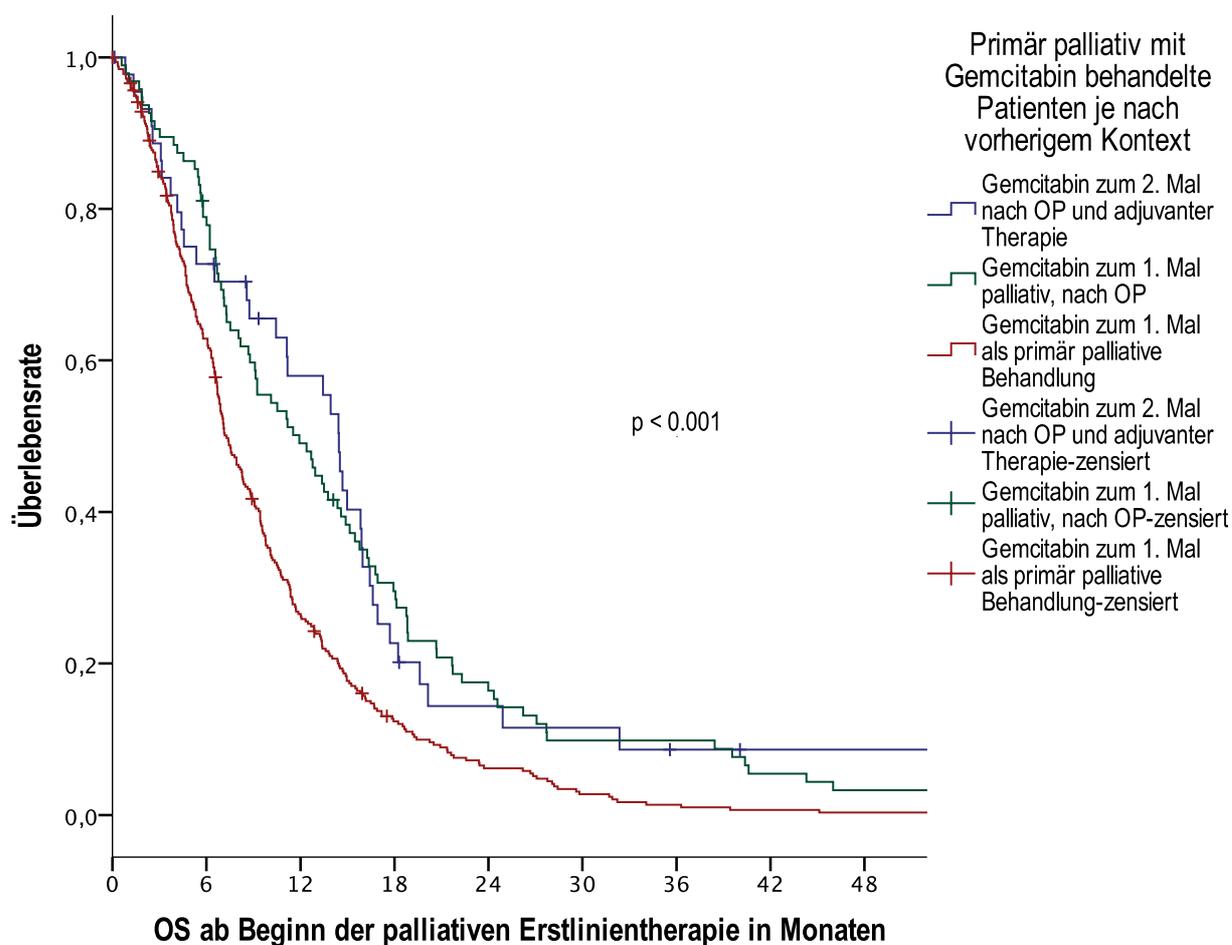
t in Jahren	0,5	1	1,5	2	3
OP und adjuvante Therapie	28	13	5	4	2
OP ohne adjuvante Therapie	59	23	11	4	4
Primär palliativ	150	57	26	11	3

Abbildung 19: Kurve des progressionsfreien Überlebens bei Behandlung mit Gem/ gemhaltigen Therapien je nach Vorbehandlung. Das Dauer des progressionsfreien Überlebens ist nach Operation mit kurativer Intention signifikant länger als in der Patientengruppe mit primär fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ($p=0,017$), das PFS unterscheidet sich im Laufe der Zeit nicht deutlich zwischen den beiden Gruppen mit OP.

4.5.2.2 OS ab palliativem, gemhaltigen Erstlinientherapiebeginn

Das OS unterscheidet sich wiederum signifikant zwischen den voroperierten Patientengruppen und der Gruppe, bei denen das Pankreaskarzinom im fortgeschrittenen, inoperablen Stadium diagnostiziert wurde ($p<0,001$), wobei die mediane Gesamtüberlebenszeit ab palliativem Therapiestart in der Behandlungssubgruppe nach OP und

adjuvanter Gem-Therapie (OP-Ad-Rez-Gem) mit 14,46 Monaten fast doppelt so lang war wie das in der primär palliativen Therapiegruppe (medianes OS: 7,29 Monate in der Gruppe InOP-Gem). Auch das mediane OS der zuvor operierten Patientengruppe ohne adjuvante Chemotherapie (OP-Rez-Gem) ist (um ca. 4,5 Monate, bei 11,93 Monaten liegend) signifikant länger als das in der Patientengruppe mit primär inoperablem Pankreaskarzinom (InOP-Gem). Die Differenz im OS zwischen den beiden post-operativen Gruppen unterscheidet sich untereinander abermalig nicht signifikant ($p=0,972$).



Verbleibende Fälle im Laufe der Zeit („numbers at risk“)

t in Jahren	0,5	1	1,5	2	3
OP-Ad-Rez-Gem	32	23	9	5	2
OP-Rez-Gem	74	46	27	15	9
InOP-Gem	197	82	36	18	4

Abbildung 20: Kurven des medianen OS ab Beginn der palliativen Erstlinientherapie je nach Vorbehandlung. Die mediane Gesamtüberlebensdauer ab Beginn der palliativen Erstlinientherapie ist bei Rezidivtherapien nach Operation deutlich länger als bei Chemotherapien im primär fortgeschrittenen Stadium ($p < 0,001$). Zwischen den beiden Gruppen mit kurativ intendierter Operation unterscheidet sich das OS ab Beginn der palliativen Erstlinientherapie nicht deutlich.

Tabelle 23 zeigt die paarweisen PFS- und OS-Vergleiche zwischen den drei untersuchten Gruppen mit palliativer, gebasierter Rezidiv- oder Erstbehandlung. In dieser Übersicht wird kenntlich, dass signifikante Differenzen in sämtlichen berechneten Überlebenszeiten ab Beginn der palliativen Erstlinientherapie zwischen den primär palliativ Therapierten und den Patienten mit vorheriger OP mit kurativer Intention bestehen.

Tabelle 23: Paarweise Vergleiche in der Log-Rank-Analyse des PFS und OS je nach Vorbehandlung

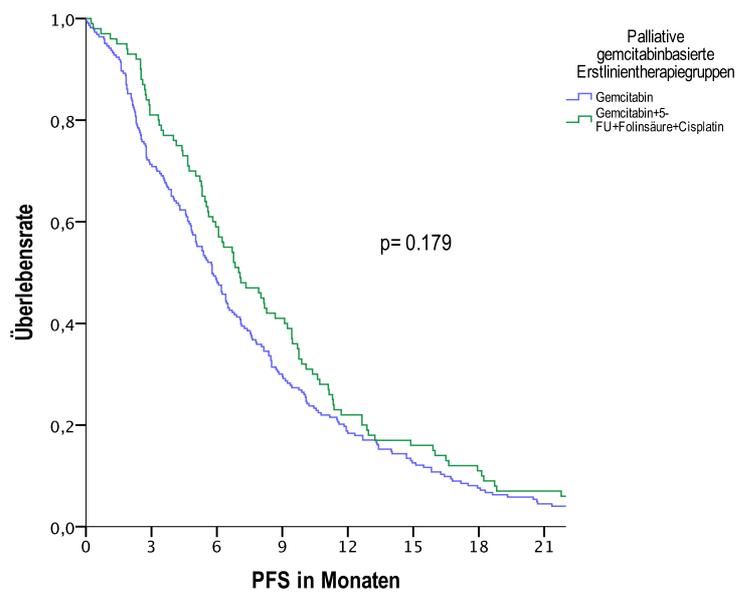
Therapiegruppen	Gem nach OP und adjuvanter Therapie (OP-ad-Rez-Gem)		Gem nach OP (OP-Rez-Gem)		Gem primär palliativ (InOP-Gem)	
	PFS	OS	PFS	OS	PFS	OS
OP-Ad-Rez-Gem	-		0,800	0,972	0,028	0,001
OP-Rez-Gem	0,800	0,972	-		0,024	< 0,001
InOP-Gem	0,028	0,001	0,024	< 0,001	-	

Die Zeitspanne zwischen Rezidivdiagnose (bzw. Erstdiagnose bei nicht operierten Patienten) und Beginn der palliativen Erstlinientherapie war in der Gruppe nach OP ohne adjuvante Therapie (OP-Rez-Gem) signifikant kürzer als in den anderen zwei Gruppen; der Zeitabstand zwischen Diagnose im fortgeschrittenen, inoperablen Tumorstadium und Chemotherapiebeginn (InOP-Gem) war unter allen Gruppen am längsten. Zwischen den zuvor adjuvant Therapierten (OP-Ad-Rez-Gem) und den Patienten ohne kurative OP-Option (InOP-Gem) gab es bezüglich dieses Parameters keine statistisch signifikanten Unterschiede (p=0,761).

Tabelle 24: Log-Rank-Analyse des PFS, OS und der Zeitspanne zwischen Rezidiv und Erstlinientherapiebeginn nach Subgruppen und Anzahl der Fälle und Zensierungen je nach Vorbehandlung

Therapiegruppe	Fälle	PFS		OS	ab Erstlinientherapiebeginn	Log-Rank p-Wert	Abstand Rezidiv/ Diagnose und Erstlinientherapiestart	
		Median in Monaten (95 %-KI)	Log-Rank p-Wert				Median in Wochen (95 %-KI)	Log-Rank p-Wert
OP-Ad-Rez-Gem	45	8,51 (5,15-11,87)	0,017	7	14,46 (12,95-15,96)	< 0,001	2,14 (1,74-2,54)	< 0,001
OP-Rez-Gem	95	7,26 (5,75-8,77)		3	11,93 (8,41-15,44)		1,71 (1,29-2,14)	
InOP-Gem	322	5,45 (4,78-6,13)		13	7,29 (6,49-8,10)		2,57 (2,35-2,79)	

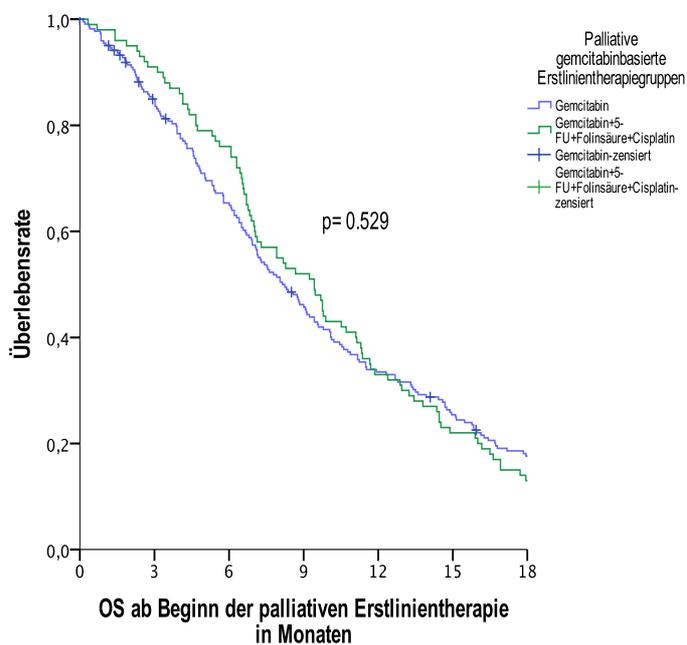
4.5.2.3 Outcome bei palliativer Erstlinientherapie mit Gem als Mono- oder Kombinationstherapie



Verbleibende Fälle im Laufe der Zeit („numbers at risk“)

t in Jahren	0,5	1	1,5	2	3
Gem	108	41	17	7	3
GFFC	59	22	11	4	1

Abbildung 21: PFS bei palliativer Erstlinientherapie mit Gem bzw. GFFC. Das PFS ist bei Behandlung mit GFFC unsignifikant länger als bei Behandlung mit Gem



Verbleibende Fälle im Laufe der Zeit („numbers at risk“)

t in Jahren	0,5	1	1,5	2	3
Gem	140	71	36	19	8
GFFC	76	33	13	4	1

Abbildung 22: OS ab Beginn der palliativen Erstlinientherapie mit Gem und GFFC. Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den zwei Gruppen, bei einem etwas längeren Überleben unter der Behandlung mit GFFC innerhalb des ersten Jahres nach Therapiebeginn

Die Analyse des PFS bei der palliativen Erstlinientherapie mit Gem-Monotherapie bei 223 Patienten vs. GFFC bei 100 Patienten als größte betrachtete Chemotherapiegruppen zeigt ein statistisch nicht signifikant ($p=0,179$) längeres PFS in der GFFC-Gruppe (6,99 Monate, 95 %-KI: 5,32-8,67 Monate) im Vergleich zur Gem-Gruppe (5,78 Monate, 95 %-KI: 4,98-6,58 Monate). Gleiches gilt für das OS ab Erstlinientherapiebeginn, das in der GFFC-Gruppe um ca. 5,5 Wochen länger als in der Gem-Behandlungsgruppe war (9,43 Monate, 95 %-KI: 7,63-11,23 vs. 8,15 Monate, 95 %-KI: 6,89-9,40 Monate, $p=0,523$). Auch in den Subgruppen mit verschiedenen Behandlungskontexten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in PFS oder OS bei der Behandlung mit Gem allein oder als GFFC-Kombinationstherapie.

4.5.3 Zweitlinientherapie beim Progress nach Erstlinientherapie mit Gem

In 49,2 % der Fälle wurde beim Progress unter Gem bzw. gembasierter palliativer Erstlinientherapie eine Zweitlinienchemotherapie durchgeführt, hiervon in 45,4 % der Fälle mit OFF, in 5,3 % der Fälle mit FF, in 3,1 % der Fälle mit Capecitabin, in 22,9 % der Fälle wieder mit intensivierten Gem-Kombinationstherapieschemata (nach Progress unter Gem-Monotherapie) und in 18,9 % der Fälle mit Paclitaxel.

4.6 Cox-Regressionsanalyse bei palliativ mit Gem behandelten Patienten

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigten sich als Faktoren, die einen signifikanten Einfluss auf die progressionsfreie Überlebensdauer hatten, der Status nach Operation und adjuvanter Chemotherapie (OP-Ad-Rez-Gem) sowie die vorherige Operation ohne adjuvante Therapie (Op-Rez-Gem) im Vergleich zur Therapie des primär fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms (InOP-Gem), weiterhin der Ort des Rezidivs/Primärtumors bei Betrachtung der Kategorien lokal bzw. im Pankreasbereich vs. Fernrezidiv bzw. primäre Fernmetastasierung, Ca19-9-Werte < 37 U/ml und zwischen 37 und 1000 U/ml im Vergleich zu höheren Tumormarkerwerten > 1000 U/ml und GGT-Laborwerte < 55 U/l vs. höhere. Hiervon stellten sich in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse als unabhängige Prognosefaktoren für das PFS ab Beginn der palliativen Erstlinientherapie mit Gem oder gemhaltiger Therapie der Status der Behandlung nach vorheriger OP und adjuvanter Chemotherapie (OP-Ad-Rez-Gem) und ein Tumormarker < 37 U/ml und von 37-1000 U/ml heraus. Signifikanten Einfluss auf das mediane OS ab Beginn der palliativen Erstlinientherapie hatten in der univariaten Cox-Regressionsanalyse ein Tumordifferenzierungsgrad von „G1“ im Vergleich zu „G3“,

der Status nach OP mit oder ohne adjuvante Chemotherapie im Vergleich zur primär palliativen Therapiesituation, ein Lokalrezidiv bzw. Primärtumor im Pankreasbereich im Vergleich zu Fernmetastasen, ein KPS ≤ 80 vs. > 80 , Ca19-9-Werte < 37 und $37-1000$ U/ml im Vergleich zu Werten > 1000 U/ml sowie der Laborwert GGT von < 55 U/l. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse konnten als unabhängige, prognostische Faktoren mit Einfluss auf das mediane OS ab palliativem Therapiebeginn mit Gem allein oder in Kombination ein Grad der Tumordifferenzierung von „G1“ und „G2“ vs. „G3“, der Status nach OP ohne adjuvante Chemotherapie (OP-Rez-Gem) vs. primär palliative Behandlung (InOP-Gem), ein KPS ≤ 80 im Vergleich zu einem KPS > 80 sowie Ca19-9-Werte < 37 und $37-1000$ U/ml im Vergleich mit Werten > 1000 U/ml identifiziert werden.

Tabelle 25: Ergebnisse der uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse zur Ermittlung von Faktoren mit prognostischem Einfluss auf PFS und OS ab Beginn der palliativen Erstlinienchemotherapie, ihre Hazard Ratios und zugehörige p-Werte bei Patienten, die eine palliative, gemhaltige Erstlinientherapie erhielten

Prognosefaktor		Fallzahl	HR (95 % KI)	p-Wert univariat	HR (95 % KI)	p-Wert multivariat
Grading						
G1	PFS	21	0,64 (0,39-1,01)	0,056		
	OS	21	0,51 (0,32-0,81)	0,005	0,34 (0,19-0,62)	< 0,001
G2	PFS	178	0,86 (0,69-1,09)	0,211		
	OS	178	0,82 (0,65-1,04)	0,106	0,73 (0,56-0,94)	0,014
G3		125	1,0	-	-	-
Vorbehandlung						
OP-Ad-Rez-Gem	PFS	45	0,72 (0,53-0,99)	0,041	0,69 (0,47-0,99)	0,050
	OS	45	0,58 (0,41-0,81)	0,002	0,77 (0,51-1,16)	0,213
OP-Rez-Gem	PFS	95	0,76 (0,60-0,96)	0,021	0,92 (0,69-1,19)	0,516
	OS	95	0,59 (0,46-0,74)	<0,001	0,66 (0,49-0,89)	0,006
InOP-Gem		322	1,0	-	-	-
Lokalisation von Rezidiv bzw. Primärtumor						
Ausschließlich im Pankreasbereich	PFS	104	0,79 (0,63-0,98)	0,033	0,91 (0,71-1,18)	0,486
	OS		0,77 (0,62-0,97)	0,024	0,88 (0,65-1,20)	0,431
Mit Fernmetastasierung		354	1,0	-	-	-

KPS

≤ 80	PFS	233	1,20 (0,98-1,47)	0,075		
	OS	233	1,41 (1,15-1,73)	0,001	1,35 (1,04-1,75)	0,025
> 80		160	1,0	-	-	-
Ca19-9						
< 37 U/ml	PFS	142	0,69 (0,56-0,87)	0,001	0,46 (0,35-0,62)	< 0,001
	OS	142	0,59 (0,46-0,74)	<0,001	0,66 (0,48-0,91)	0,012
37-1000 U/ml	PFS	142	0,72 (0,57-0,89)	0,003	0,48 (0,37-0,62)	< 0,001
	OS	142	0,65 (0,52-0,82)	< 0,001	0,69 (0,51-0,94)	0,018
> 1000 U/ml		178	1,0	-	-	-
LDH						
≤ 250 U/l	PFS	170	0,88 (0,66-1,18)	0,396		
	OS	170	0,93 (0,69-1,26)	0,652		
> 250 U/l		63	1,0	-		
GGT						
≤ 55 U/l	PFS	307	0,80 (0,66-0,97)	0,024	0,84 (0,67-1,06)	0,138
	OS	307	0,79 (0,65-0,97)	0,026	0,87 (0,66-1,15)	0,328
>55 U/l		155	1,0	-	-	-

5 Diskussion

5.1 Rezidiv- und Zweitlinientherapie in Bezug zur aktuellen S3-Leitlinie

Die in deutlicher Mehrzahl der untersuchten Rezidivfälle (93,3 %) durchgeführte chemotherapeutische Behandlung und auch deren Zusammensetzung sowie die CRT bei 2/3 der isolierten Lokalrezidive erfolgten leitliniengerecht [27]. Therapieoptionen mit 5-FU und Folinsäure allein und der Zusatz von Oxaliplatin, Cisplatin und Capecitabin zu Gem sind in der aktuellen Leitlinie hingegen nicht bzw. nicht standardmäßig in der Erstlinientherapie des inoperablen Pankreaskarzinoms empfohlen worden [27]. Eine Zweitlinienchemotherapie erfolgte in den erstlinientherapeutisch mit Gem behandelten Gruppen in etwa der Hälfte der Fälle, hiervon bei etwas über 50 % mittels OFF, was erneut den S3-Leitlinienempfehlungen entspricht [27]. Diese Zahlen sind vergleichbar mit denen anderer Studien (Zweitlinientherapie in 49,7 % der Fälle bei Progress unter Gem in 49,4 % mit OFF und in nur 4,7 % mittels FOLFIRINOX [44]). Diese relativ

häufige Anwendung von Zweitlinientherapien ist angesichts dessen, dass sie während eines Großteils des Untersuchungszeitraumes noch nicht standardmäßig etabliert waren und keine Empfehlungen zu Therapiekombinationen in diesem Therapiekontext existierten, bemerkenswert und kann mit Studiendurchführungen hierzu an der Charité (CONKO-003 [135]) in Verbindung gebracht werden.

5.2 Überlebensdauer und Unterschiede bei Rezidivbehandlung

5.2.1 Outcomeunterschiede zwischen den Rezidivtherapiegruppen

Die medianen Überlebenszeiten von Patienten mit chemotherapeutischer Rezidivtherapie nach Operation und adjuvanter Behandlung mittels Gem in der Vorgeschichte erwiesen sich in Anbetracht des im Allgemeinen aggressiven Krankheitsverlaufes des Pankreaskarzinoms als vergleichsweise lang. Die primär untersuchten Zeitmaße zur Evaluation des Outcomes waren bei den mit Gem und gembasierter Therapie Behandelten unter allen genutzten Therapien mit PFS-Zeiten von deutlich über einem halben Jahr (mediane 8,51 bzw. 10,09 Monate) und einem OS ab Rezidivtherapiebeginn von über einem Jahr (mediane 14,42 bzw. 14,98 Monate) unter allen Erstlinienchemotherapiegruppen am längsten und weisen nicht auf eine verminderte Wirkung oder relative Resistenz mit schlechterem Ansprechen durch die schon erfolgte, adjuvante Nutzung hin. Die bemerkenswerte Überlebenszeitverlängerung ist v. a. gegenüber einer Behandlung primär fortgeschrittener Tumoren mittels Gem allein - im Vergleich mit Burris et al. um med. 8,77 Monate [40], mit der MPACT-Studie um ca. 7,7 Monate [45] - beachtlich; aber auch in Bezug auf Studien nach OP und adjuvanter Behandlung mit medianen Gesamt-OS-Zeiten von 22,8 - 23 Monaten [76,136] stellt sich das hier längere OS ab OP-Beginn von 33,08 Monaten in der Gruppe mit zweimaliger Gem-Verwendung deutlich heraus.

Zwischen Gem-Monotherapie- und Kombinationsgruppe bestanden geringfügigere, statistisch nicht signifikante Überlebensunterschiede bei 6 Wochen längerem PFS und 2 Wochen längerem OS in der Kombinationsgruppe. PFS-Differenzen in ähnlicher Größenordnung von 5,2 Wochen [36] sind bei Gem-Kombinationstherapien auch mit statistischer Signifikanz vorbeschrieben, während das OS sich auch in Metaanalysen zur palliativen Pankreaskarzinombehandlung (n=6296 [101]) oftmals als nicht signifikant länger als bei Monotherapie zeigte [36,101]. Kombinationschemotherapien wurden beim Rezidiv tendenziell bei etwas besserem KPS im Vergleich zur Monotherapie

durchgeführt. Dies entspricht der Feststellung verschiedener Metaanalysen (n=4465) und Studien, dass lediglich Patienten in gutem AZ mit KPS-Werten ≥ 90 vom Zusatz von Platinanaloga oder Fluoropyrimidinen zu Gem im Sinne eines signifikant niedrigeren HR für Tod [100]. bzw. signifikant längerer PFS- und OS-Zeiten [99] profitieren.

5.2.2 Patientenselektion

5.2.2.1 Gruppenunterschiede bei Diagnosestellung

In den Basisdaten bei Diagnosestellung lassen sich zwischen den späteren Rezidivtherapiegruppen wenige Unterschiede feststellen, die eine günstigere Ausgangslage der erneut mit Gem Behandelten vermuten ließen. Bei mit Gem+Erlotinib Therapierten bestand ein prozentual häufigerer R1-Status im Vergleich mit der Gem-Gruppe (42,9 % vs. 19,2 %), allerdings waren in der Gruppe der gembasierten Therapien mit deutlich längerem PFS und OS im Vergleich zur Gem+Erlotinib-Gruppe anteilig noch einmal wesentlich mehr Patienten (63,6 %) mit R1-Resektion und bei den Gruppen OFF und FOLFIRINOX mit kürzerem PFS und OS zu 75 % bzw. 100 % R0-Resektionen, was im Vergleich zur R1-Resektion mit späteren Rezidiven und signifikant längerem OS assoziiert ist [110,137]. Weitere, potentiell die Überlebensdauer beeinflussende Basisdatenunterschiede zeigten sich in der Tumordifferenzierung, die umso mehr als relevant für das Outcome anzunehmen sind, da sich das Grading (beim Vergleich von G1 zu G3-Tumoren) in uni- und multivariater Cox-Regressionsanalyse bei einem HR für Tod von 0,18 (95 %-KI: 0,05-0,62, p=0,006) als signifikanter Einflussfaktor auf das OS erwies. Das Sterberisiko war hiermit bei Patienten mit niedriger Tumordifferenzierung auch bei Adjustierung für alle anderen prognoserelevanten Einflussfaktoren deutlich höher als bei hoher Tumorzell-differenzierung. Das Grading ist verschiedentlich [84,137,138] als signifikanter Einflussfaktor auf die Prognose vorbeschrieben. Eine günstigere Ausgangslage war mit 25 % G1-Tumoren am häufigsten bei später mit gembasierter Therapie Behandelten, während es in der Gem+Erlotinib-Gruppe keine Patienten mit hoch differenziertem Tumor gab, sondern stattdessen eine mäßige Differenzierung vorherrschte (84,7 %). Die meisten gering differenzierten Pankreaskarzinome wurden mit 41,7 % in der OFF-Gruppe festgestellt. Auf eine ungünstigere Ausgangslage der OFF-Patienten schon beim Beginn der adjuvanten Therapie könnte außerdem ein im Vergleich zur Gem-Gruppe ca. vierfach erhöhter Ca19-9-Wert hinweisen, der zu eben diesem Zeitpunkt

des adjuvanten Behandlungsbeginns im Gegensatz zu allen anderen Chemotherapiegruppen mit medianen 84 U/ml schon nicht mehr im Normbereich lag. Als einziger statistisch signifikanter Unterschied in den Basisdaten zwischen OFF- und Gem-Gruppe als größte Rezidivtherapiegruppen mit großen PFS- und OS-Differenzen erwies sich der N-Status, wobei es jedoch in der OFF-Gruppe signifikant weniger Lymphknoten mit Tumorbefall gab als in der Gem-Gruppe (83,3 % vs. 100 %). Dies würde eher auf einen Vorteil für die mit OFF Therapierten hinweisen, da eine niedrigere Anzahl von Lymphknoten mit Tumorbefall im Vergleich zu allen untersuchten sich andernorts als unabhängiger Einflussfaktor für ein längeres OS zeigte [84]. Der Lymphknotenstatus erwies sich hier allein in univariater Cox-Analyse (HR von 0,53, 95 %-KI: 0,29-0,97, p=0,038) als signifikanter Einflussfaktor auf das OS.

Während somit v. a. Grading und Tumormarkerhöhe zur Erklärung des verhältnismäßig langen PFS und OS unter Gem-Therapie beitragen können, lässt die im Vergleich zu allen anderen Gruppen statistisch signifikant höhere Rate an Patienten mit Tumorbefall der Lymphknoten mit 100 % in der Gem-Gruppe und die mit 63,6 % größte Rate an R1-Resektionen bei den gembasierten Therapien das Outcome der mit Gem Behandelten als bemerkenswert erscheinen.

5.2.2.2 Verteilung von Prognosefaktoren beim Rezidivzeitpunkt

Deutlichere Unterschiede im Risikoprofil zwischen den Chemotherapiegruppen, die zu einer Erklärung der unterschiedlichen Überlebenszeiten ab Erstlinientherapiestart beitragen können, lassen sich erst beim Rezidiv feststellen. Der Anteil von Patienten mit einem KPS > 80, in der Cox-Regressionsanalyse allerdings nicht von signifikantem Einfluss auf das OS, war in den mit Gem+Erlotinib, OFF und FOLFIRINOX behandelten Gruppen insgesamt deutlich niedriger als bei den mit Gem in Mono- oder Kombinationstherapie Behandelten. Auch der mediane Ca19-9-Wert war in der Gem+Erlotinib-Gruppe 4,5-mal so hoch und in der FOLFIRINOX-Gruppe 8-mal so hoch wie im Vergleich mit der Gem-Behandlungsgruppe, während er in der gembasierten Gruppe sogar noch im Normbereich lag. Dies weist auf eine unterschiedliche mittlere Tumormarklast zwischen den Gruppen bei Rezidivdiagnose hin. Ein um 71 % deutlich höheres Sterberisiko pro Zeiteinheit ab Beginn der Erstlinientherapie bestätigte sich sowohl in univariater als auch multivariater Cox-Regressionsanalyse für die Gruppen mit höherem Ca19-9-Wert >1000 U/ml beim Rezidiv, verglichen mit normwertigem Tumormarker < 37 U/ml (HR von 0,29, 95 %-KI: 0,12-0,66, p=0,003). Bemerkenswert

ist hierbei auch, dass das prozentuale Absinken des Ca19-9-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert unter Therapie in der Gem- und FOLFIRINOX-Gruppe mit mittleren 76,20 % und 94,02 % am höchsten war, während es dagegen unter der Therapie mit OFF zu einem Anstieg um 44,38 % kam. Während die bei 50-59,1 % liegende Häufigkeit von Lokalrezidiven sich in den einzelnen Therapiegruppen ähnelte, gab es in der Gem+Erlotinib- (71,4%), FOLFIRINOX- (100 %) und OFF-Patientengruppe (91,67 %) deutlich mehr Fernmetastasen im Vergleich zur gembasierten und Gem-Gruppe mit jeweils 58,4 % bzw. 61,5 %. Diese Fernrezidivhäufigkeiten ähneln denen in anderen Publikationen mit Evaluation von Rezidivlokalisationen nach OP ohne adjuvante Behandlung (61,5 % [68]), wo aber mit 71,8-80 % [68,139,140] vergleichsweise mehr Lokalrezidive verzeichnet wurden. Wenngleich sich im Gegensatz zur Tumormarkerhöhe die Rezidivlokalisation nach OP und adjuvanter Gem-Therapie nicht als von signifikanter Prognoserelevanz für das OS offenbarte, ist bekannt, dass ein Langzeitüberleben über 5 Jahre hinaus außer von pathologisch evaluierten Faktoren wie R0-Resektion, Grading und Abwesenheit eines Lymphknotenbefalls auch von der Abwesenheit von Fernmetastasen positiv beeinflusst wird [84].

5.2.2.3 Therapiewahl beim Rezidiv nach Risikoprofil

Insgesamt scheinen die mit OFF, Gem+Erlotinib und FOLFIRINOX behandelten Patienten bei der Rezidivdiagnose durchschnittlich in einem fortgeschritteneren Tumorstadium mit mehr Fernmetastasen, höherer Tumorlast und damit einhergehendem schlechteren Allgemeinzustand gewesen zu sein, was zu einer Erklärung des dort vergleichsweise kürzeren Überlebens mit beitragen kann.

5.2.2.3.1 Gem und Erlotinib

Die zusätzliche Nutzung von Erlotinib oder der Umstieg auf Kombinationstherapien ohne Gem könnte damit ein offensiverer Versuch der Tumorkontrolle gewesen sein und trägt zur Erklärung von Diskrepanzen im Überlebenszeitvergleich im Vergleich zu anderen Studien bei. Während hier das PFS in der Gem-Gruppe mit medianen 8,51 Monaten (95 %-KI: 4,45-12,57 Monate) um durchschnittlich fast fünf Monate länger war als in der Gem+Erlotinib-Gruppe (medianes PFS 3,68, 95 %-KI: 1,87-6,47 Monate) und das OS ab Therapiebeginn mit 14,42 Monaten (95 %-KI: 8,78-20,07 Monate) gar um etwa 10 Monate länger war (mediane 4,40 Monate, 95 %-KI: 1,87-6,47 Monate), verzeichneten Moore et al. einen Überlebensvorteil beim Zusatz von Erlotinib zu Gem

bei palliativer Pankreaskarzinombehandlung (medianes OS von 6,24 vs. 5,91 Monaten [111]). Da vor allem Patienten, die ein Exanthem entwickeln, vom Zusatz von Erlotinib profitieren und bei Moore et al. signifikant, wenn auch mit 10 Tagen Unterschied klinisch moderat, länger überlebten [111], wäre auch hier eine zumindest ähnliche Wirksamkeit beider Therapien zu erwarten gewesen.

5.2.2.3.2 Gem vs. OFF

Ähnlich deutliche Outcome-Unterschiede ergaben sich beim Vergleich der Überlebenszeiten unter Behandlung mit OFF im Vergleich mit Gem in Monotherapie, wo (bei einem medianen PFS von 2,99 Monaten, 95 %-KI: 2,48-3,50 Monate, vs. 8,51 Monaten, 95 %-KI: 4,45-12,57 Monate,) eine um ca. 5,5 Monate verlängerte progressionsfreie und um fast 10 Monate verlängerte Gesamtüberlebenszeit zu beobachten war (mediane 4,53 vs. 14,42 Monate). Die seit Ende der 1990er Jahre standardmäßige Nutzung von Gem lässt die Differenzen im Vergleich zur OFF-Behandlung, die erst in zweiter Linie indiziert ist, als wenig überraschend erscheinen. Im Kontext der Zweitlinienbehandlung konnte eine OS-Verlängerung von medianen 2,30 auf 4,82 Monate unter OFF im Vergleich zur BSC gezeigt werden [135], als Erstlinientherapie wurde es jedoch nicht in Studien evaluiert und erscheint daher nicht in den Therapieleitlinien. Dies stützen auch die Ergebnisse der Cox'schen Regressionsanalyse, die auch unter gleichzeitiger Berücksichtigung weiterer für das Outcome relevanter Einflussfaktoren ein signifikant erniedrigtes Sterberisiko unter Behandlung durch Gem, gembasierter Therapie und FOLFIRINOX im Vergleich zur Therapie mit OFF im Rezidivtherapiekontext erkennen ließen (bei p-Werten von jeweils < 0,001, 0,001 und 0,037).

5.2.2.3.3 FOLFIRINOX

Die vorangegangene Analyse der Ausgangsbedingungen bei Diagnosestellung und Rezidivtherapiebeginn trägt auch zur Erklärung dessen bei, dass PFS und OS unter FOLFIRINOX-Behandlung um 1,5 bzw. 6 Monate kürzer als unter Gem waren, wenngleich ohne statistische Signifikanz der Differenzen. Durch Conroy et al. ist stattdessen eine deutliche Verlängerung von PFS und OS in der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms bei höheren Toxizitäten in der FOLFIRINOX-Gruppe im Vergleich zur Gem-Kontrollgruppe vorbeschrieben (PFS: 6,4 vs. 3,3 Monate, HR beim PFS-Vergleich 0,47; 95 % KI: 0,37-0,59, $p < 0,001$, OS: 11,1 vs. 6,8 Monate, HR beim OS-Vergleich: 0,57; 95 % KI: 0,45-0,73, $p < 0,001$) [44]. Das im Vergleich zur

Gem+Erlotinib-Gruppe- mit ähnlich ungünstiger Ausgangslage bei Rezidiv- um etwa 3,5 Monate längere mediane progressionsfreie Intervall und um > 4 Monate längere und damit fast verdoppelte OS ist dennoch beachtlich. Die in Anbetracht des medianen Ca19-9-Wertes von 4091 U/ml und einer dortigen 100-prozentigen Fernmetastasierungsrate bemerkenswerte Antitumoraktivität von FOLFIRINOX mit einem prozentualen Ca19-9-Abfall um mehr als 90 % und OS-Zeiten von medianen 8,44 (95 %-KI: 2,99-9,19) Monaten wird zudem bei einem Vergleich mit dem durchschnittlichen OS unter palliativer Gemtherapie, bei Burris et al. z.B. 5,65 Monate, deutlich [40].

5.2.2.4 Einfluss des DFS und Erstlinienbehandlung

Die Unterschiede in der adjuvanten Therapiedauer betragen zwischen den Gruppen maximal 1 - 2 Wochen und auch die Zeitspannen zwischen OP und Beginn der adjuvanten Therapie (ca. 4,5 Wochen) und zwischen Rezidivdiagnose und Beginn der palliativen Erstlinientherapie (etwa 2,5 Wochen) unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Große Unterschiede zeigte hingegen der Log-Rank-Vergleich des medianen DFS zwischen den Rezidivtherapiegruppen. Verglichen mit Studien ohne adjuvante Therapie (z. B. med. 8 Monate nach makroskopischer Tumorsektion [68]) war die mediane krankheitsfreie Überlebensdauer mit durchschnittlich 11,47 Monaten bereits in der Gesamtgruppe aller adjuvant Behandelten länger. Das DFS der mit Gem-Kombinationen behandelten Rezidivgruppe von 13,47 Monaten,(95 %-KI: 5,77-21,17 Monate) ist trotz hier deutlich seltenerer R0-Resektionen (36,4 % vs. 81 %) mit dem DFS in der Interventionsgruppe der CONKO-001-Studie (mediane 13,4 Monate, 95 %-KI; 11,6-15,3 Monate [11]) nach sechsmonatiger adjuvanter Gem-Therapie vergleichbar; das mediane DFS der hiesigen palliativen Gem-Monotherapiegruppe mit einer ähnlichen R0-Rate (80,8 % vs. 81 %) war um 4,5 Monate länger als das in der CONKO-001-Studie.

Das im Vergleich zu den anderen Gruppen meist signifikant längere DFS der später mit Gem in Mono- oder Kombinationstherapie Behandelten von medianen 17,91 bzw. 13,47 Monaten vs. med. 11,30, 6,83 und 9,36 Monaten bei Gem+Erlotinib, OFF und FOLFIRINOX könnte mit aus einer schon besseren Tumorkontrolle durch die adjuvante Therapie resultieren; denkbar wäre auch eine allgemein geringere biologische Aggressivität der Pankreaskarzinome in diesen Gem-Gruppen mit langsamerer Tumorprogression und damit späterem Auftreten eines therapiebedürftigen Rezidives, von Fernmetastasen und auch im Folgenden langsamerem Tumorwachstum als bei den

übrigen Patienten. Retrospektiv lassen die Gruppenunterschiede insgesamt auch einen Einfluss des Rezidivzeitpunktes auf die Therapiewahl vermuten, mit einer gewissen unbeabsichtigten Selektion mit Tendenz zur Wahl einer Mehrfachtherapie mit Erlotinib oder einem Wechsel auf nicht gembasierte Therapien wie OFF und FOLFIRINOX bei kürzerem DFS, höherem Tumormarker und häufigerer Fernmetastasierung bei Rezidivdiagnose.

5.2.2.5 Behandlung im Kontext weiterer Rezidivtherapiestudien

Die Ähnlichkeit der hiesigen DFS-, PFS- und OS-Werte unter Gem allein oder kombiniert im Vergleich mit anderen Studien zur Rezidivtherapie, die in Tabelle 26 dargestellt sind und allesamt retrospektiv waren, ist bemerkenswert.

Tabelle 26: Untersuchungen zur Rezidivtherapie und zur Resektion hepatischer Metastasen

	Med. DFS in Monaten (95%-KI)	Med. PFS in Monaten (95%-KI)	Med. OS ab 1stline in Monaten (95%-KI)	Med. OS gesamt in Monaten (95%-KI)
Hier (n=89): Chemotherapie beim Rezidiv nach OP und adjuvanter Therapie mit Gem (OP-Ad-Rez-Gem)	Gem: 17,91 (15,48-20,33)	Gem: 8,51 (4,45-12,57)	Gem: 14,42 (8,78-20,07)	Gem: 33,08 (21,02-45,15)
	Gembasierte: 13,47 (5,77-21,17)	Gembasierte: 10,09 (3,23-16,95)	Gembasierte: 14,98 (13,42-16,54)	Gembasierte: 32,39 (27,17-37,62)
Strobel et al. [67] (n=57): Re-Resektion nach OP beim ILR mit heterogener Zusatztherapie	14,9 (11,3-22,0)	(Rezidivfreies Überleben nach Re-Resektion beim ILR) 11,4	Gesamtgruppe der Rezidive lokal und metastasiert : 12,8	Gesamtgruppe: 32,7
1) IORT + CRT prä-/ postoperativ 2) Neoadjuvante Chemo- ± CRT 3) Prä-/ Postoperative ± adjuvante Chemotherapie/ CRT			ILR: 16,4 bei allen ILR - 26,0 bei Resektion - 10,8 ohne Resektion	
			Bei Metastasen: 9,4	
Kleeff et al. [141] (n=30, davon 15 mit Re-OP vs. 15 mit alleiniger operativer Exploration oder palliativem Bypass), Matched-Pair-Analyse von Pat. ohne Exploration beim Rezidiv (± adjuvante Chemotherapie/ CRT)	12,0	(Nicht ermittelt)	Gesamt: 11,4 Nach Re-OP: 17,0 Nach Bypass/ Exploration: 9,4	29,0 vs. 14,5 Monate bei Patienten mit vs. ohne Exploration
Thomas et al. [89] (n=21): Re-Resektion isolierter Lokal- (n=7) oder pulmonaler/ hepatischer Rezidive (n=14) teils (28,6%) mit anschließender Chemotherapie nach neoadjuvanter Chemo-/ CRT	Rezidiv a) lokal: 41,1 b) pulmonal: 52,4	Rezidiv a) lokal: 9 b) pulmonal: 21 *	36 Monate bei allen Reoperierten	81,1 bei Patienten mit Re-OP a) lokal: 79,3 b) pulmonal: 92,3

(76,2%) und Erst-OP ohne adjuvante Therapie	c) hepatisch: 7,6	c) hepatisch: 6		c) hepatisch: 32,5 18,1 bei Patienten ohne Re-OP
Wilkowski et al. [91] (n=18): Heterogene CRT beim ILR nach OP und adjuvanter Therapie bei 83,3% der Patienten, davon Gem (n=2), Gem+Cisplatin (n=1); ± Chemotherapie mit Gem + Cisplatin vor (n=6) und nach (n=11) CRT, CRT mit 45 Gy+ 5-FU (n=4)/ 5-FU+ Gem (n=6)/ Gem+ Cisplatin (n=8)	10,4 (2,0-19,3)	14,7 (8,4-21,0)	17,5 (15,6-19,4)	27,2 (23,9-30,6)
Klein et al. [61] (n=44): primäre Resektion von Pankreaskarzinomen ohne bzw. mit Lebermetastasen (Matched-Pair-Analyse)	(Nicht ermittelt)	(Nicht ermittelt)	(Nicht ermittelt)	7,49 bei hepatischen Metastasen, 14,36 ohne Metastasen

* Mittelwert, Median nicht erreicht

Eine gewisse Selektion von Patienten mit verhältnismäßig langem DFS, oft guter körperlicher Verfassung oder einer günstigeren Tumorbilogie mit weniger rascher Ausbreitung in andere Organe und oftmals relativ niedriger Tumorlast bei isoliertem Lokalrezidiv oder singulären Fernmetastasen, die hierdurch schon beim palliativen Therapiebeginn Überlebensvorteile hatten und vermutlich besonders von den untersuchten Rezidivtherapien profitieren konnten, scheint nicht unüblich zu sein und die in Anbetracht der hohen Therapieresistenz des Pankreaskarzinoms vergleichsweise langen Gesamtüberlebenszeiten ab OP von über zwei Jahren mit zu bedingen. Bei geringer Wirksamkeit bis hin zur Ineffektivität mancher Therapien in bestimmten Patientenzielgruppen scheint eine Auswahl derer, die aus einer geplanten Therapieart Vorteile ziehen könnten, sogar wichtig; das gilt umso mehr, da Behandlungen mit einer gewissen Morbidität einhergehen, die v. a. für solche Patientensubgruppen, in denen eine Therapie kaum effektiv ist, vermieden werden sollte. Einige Analysen zur Therapie lokal fortgeschrittener Pankreaskarzinome machten sich eine Patientenselektion mittels initialer dreimonatiger Chemotherapie auch explizit zunutze [142], um solche ohne rasch fortschreitende Erkrankung mit früher oder bereits bei Therapiebeginn bestehender, unerkannter Fernmetastasierung, die einen Nutzen aus einer anschließenden CRT ziehen könnten, zu identifizieren [142]. Außer einem vergleichbar guten Patientenoutcome unter den aufgeführten Studienbehandlungen zeigt sich, dass sowohl Resektionen primärer Lebermetastasen [61] als auch hepatischer Rezidive [89] - im Allgemeinen auch als Kontraindikation zur OP mit kurativer Intention angesehen [143–145] - im Gegensatz zu Rezidiven anderer Karzinome [146] kaum als potentiell

kurative Maßnahmen anzusehen sind, da die Patienten nicht von solchen Operationen profitierten [61,89]. Über den Nutzen von Re-Operationen bei isoliertem Lokalrezidiv besteht keine Einigkeit, denn Thomas bzw. Kleeff et al. fanden im Gegensatz zu Strobel et al. [67] hierfür keine Evidenz [89] bzw. lediglich tendenziell längere Überlebenszeiten [141]. In den Studien wird deutlich, dass ausgewählte Patienten mit solitärer Rezidivlokalisierung, besonders nach längeren DFS-Zeiten und bei gutem KPS zur Re-Operation evaluiert werden sollten. Die Voraussetzungen für eine erneut günstige Wirkung gemhaltiger Therapiekombinationen sind hingegen bisher unklar. Im Folgenden soll daher an Hand der vorliegenden Ergebnisse untersucht werden, ab welcher Zeitspanne zwischen Abschluss der adjuvanten Therapie und Rezidiv eine Gem-Zweitnutzung als empfehlenswerte Therapieoption erscheint und wann besser auf andere Therapien gewechselt werden sollte.

5.3 Erneute Chemotherapie bei frühem Rezidiv

Gem war in einem Großteil des vorliegenden Beobachtungszeitraumes und ist bis heute ein leitliniengerechtes Standardtherapeutikum in der Erstlinientherapie des Pankreaskarzinoms, da es sich in einer Vielzahl von Publikationen als von signifikant besserer Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Therapieoptionen sowohl in Hinblick auf eine CBR als auch durch eine Krankheitsstabilisierung und PFS- und OS-Verlängerungen (siehe auch Abschnitt 2.5.2 und 2.5.4) erwies. Auch hier zeigte sich die Gem-Therapie nicht ausschließlich dank teils vorteilhafter Ausgangsbedingungen als gute Therapieoption, sondern auch in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse als unabhängiger Prognosefaktor für ein längeres OS ab Behandlungsbeginn. Es scheint naheliegend, bei bereits guter Verträglichkeit von Gem bei seiner ersten, adjuvanten Gabe und besonders auch bei guter Erstwirkung im Sinne eines möglichst langen DFS, dies ein zweites Mal zu nutzen - umso mehr, da sich in der vorliegenden Arbeit keine Hinweise auf etwaige vermehrt auftretende Resistenzen pankreatischer Tumorzellen bei der erneuten Nutzung zeigen.

5.3.1 Überleben unter frühen Gem-Mono- und -kombinationstherapien und Unterschiede im Outcome im Vergleich zur Verwendung bei späteren Rezidiven

Insgesamt wurden 61,3 % aller Rezidivfälle im ersten halben Jahr nach Ende der adjuvanten Therapie diagnostiziert. Obwohl das mediane therapiefreie Intervall bis zur Gem-Zweitnutzung mit medianen 10,05 Monaten (95 %-KI: 5,18-14,92 Monate) im

Vergleich mit der Gesamtgruppe (med. 4,14 Monate, 95 %-KI: 2,58-5,70 Monate) um etwa ein halbes Jahr länger war und etwa doppelt so lang wie die mediane Dauer der adjuvanten Therapie in der Gem-Gruppe (5,09, 95 %-KI: 4,95-5,24 Monate), erfolgten etwa ein Viertel der erneuten Nutzungen von Gem allein und die Hälfte aller Zweitnutzungen gembasierter Therapien beim Rezidiv bereits innerhalb des ersten halben Jahres nach Beendigung der adjuvanten Therapie. Der mediane Zeitpunkt einer Zweitverwendung von Gem (allein oder kombiniert) in der frühen Rezidivgruppe lag bei ca. 3,5-4 Monaten nach adjuvante Therapieende. Gembasierte Therapien wurden im Vergleich zu Gem allein bei Betrachtung der gesamten Rezidivgruppe im Mittel deutlich eher wieder verwendet (med. Zweitnutzung nach 5,75 Monaten, 95 % - KI: 1,61-12,67 Monate). Die so behandelten Patienten waren demnach über eine mit der Dauer der adjuvanten Therapie vergleichbare Zeit hinweg ohne Therapie rezidivfrei.

Die Werte des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman für das beim Rezidiv erneut mit Gem oder gembasierten Therapien behandelten Patientenkollektiv bieten keinen Anhalt zur Annahme eines deutlichen und signifikanten, sondern allenfalls geringen Zusammenhanges zwischen der krankheitsfreien Zeitspanne zwischen adjuvanter Therapiebeendigung und Rezidivdiagnose und den Überlebenszeiten (PFS und OS) ab palliativem Erstlinientherapiebeginn. Dies gibt, wie auch im Scatterplot erkennbar, einen Hinweis darauf, dass eine Zweitnutzung von Gem auch bei frühen Rezidiven zu verhältnismäßig langen PFS- und OS-Zeiten ab Beginn der palliativen Nutzung führen kann, während verhältnismäßig lange, rezidivfreie Überlebenszeiten nicht unbedingt von langen Überlebenszeiten ab Rezidivtherapiebeginn gefolgt sein müssen.

Trotz eines um ca. 4 Monate kürzeren PFS in der frühen, mit Gem und gembasierten Therapien behandelten Rezidivgruppe war dies mit 6,24 Monaten (95 % - KI: 5,74-6,74), verglichen mit 10,45 Monaten (95 %-KI: 6,96-13,94, $p=0,273$) bei späterem Rezidiv in Anbetracht der palliativen Situation noch verhältnismäßig lang und entspricht etwa dem in anderen Studien berichteten OS ab Erstlinientherapiebeginn von ca. einem halben Jahr (5,4-6,8 Monate [36] [44]). Ein mäßiger Vorteil im PFS von ca. 2,5 Monaten in der früheren bzw. knapp über einen Monat in der späteren Rezidivgruppe zeigte sich bei Behandlung mit Kombinationstherapien mit Gem im Vergleich zur Monotherapie (bei frühem Rezidiv medianes PFS von 7,09 vs. 4,57 Monate, bei späterem Rezidiv 11,14 vs. 9,76 Monate). Trotz einer sich andeutenden Tendenz zu einem späteren Progress bei erneuter Gem-Behandlung nach Ablauf eines halben Jahres waren die PFS-

Unterschiede zwischen früherer und späterer Rezidivgruppe in keiner der Subgruppen statistisch signifikant ($p=0,477$ in der Monotherapiegruppe, $p=0,174$ in der gembasierten Kombinationsgruppe); die Differenz im OS-Vergleich zwischen früherer und späterer Rezidivgruppe bei erneuter Behandlung mit Gem allein oder in Kombination betrug nicht einmal 1,5 Monate und auch hier bestand keine statistische Signifikanz der Gesamtüberlebensunterschiede mit $p=0,358$ (Gem) bzw. $p=0,904$ (gembasiert). Mit Werten von jeweils über einem Jahr (14,42 Monate, 95 % - KI: 4,44-24,41 bei Rezidiv < 6 Monate vs. 15,84 Monate, 95 % - KI: 13,49-18,18 Monate bei Rezidiv ab sechs Monaten, $p=0,439$) war das OS ab Erstlinientherapiebeginn damit doppelt so lang wie das OS im primär palliativen Kontext in verschiedenen Studien (z. B. 6,7 Monate bei metastasiertem Pankreaskarzinom unter Gem-Behandlung bei von Hoff et al. [45] bzw. 5,65 Monate bei Burris et al. [40]). Bei späteren Rezidiven (≥ 6 Monate) ähnelte sich die Überlebenszeit zwischen den Gruppen mit Gem und gembasierter Behandlung stark und war sogar in der Monotherapiegruppe etwas länger (15,84, 95 %-KI: 12,98-18,69 vs. 14,98, 95 %-KI: 11,66-18,29 Monate). Hier besteht also kein Anhalt zur Annahme signifikanter Überlebensvorteile durch Kombinationstherapien und es scheint analog zur Behandlung in fortgeschrittenem, primär inoperablem Tumorstadium die alleinige Nutzung von Gem nach der S3-Leitlinie mit guten Ergebnissen erfolgen zu können.

Trotz fehlender statistischer Signifikanz der Outcomeunterschiede zwischen der Therapie mit Gem allein oder kombiniert war im Gegensatz zur späteren Zweitbehandlung ein ausgeprägter Überlebensvorteil bei früher Rezidivbehandlung unter Kombinationstherapie zu beobachten. Dort war die mediane Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zur alleinigen Gem-Behandlung verdoppelt (14,52 Monate, 95 %-KI: 11,56-17,48 vs. 6,51 Monate, 95 %-KI: 1,69-11,32) und lediglich um zwei Wochen kürzer als das OS unter gembasierter Behandlung bei späteren Rezidiven. Es ist daher denkbar, dass Patienten mit Rezidiven zwischen 3,5 - 4 Monaten und 6 Monaten nach Abschluss der adjuvanten Therapie besonders bezüglich des OS von einer Mehrfachtherapie profitieren. Auch zeigte sich, ähnlich wie in anderen Studien [36,103], unabhängig vom Rezidivzeitpunkt insgesamt eine Tendenz zu längerem PFS unter Kombinationstherapien mit Gem, obgleich weder die Differenzen im PFS noch OS im Vergleich zur Gem-Monotherapiegruppe statistisch signifikant waren ($p=0,740$ beim PFS- bzw. $p=0,703$ beim OS-Vergleich). Kombinationsbehandlungen bei frühen Rezidiven ab 3,5-4 Monate nach Beendigung der ersten Gem-Nutzung könnten v. a. von Vorteil für

Patienten in gutem AZ sein. Auch hier hatten Patienten mit kombinierter Therapie einen höheren medianen KPS als monotherapeutisch versorgte (med. Werte von 85 vs. 80 mit einer Spannweite von 80-100 vs. 60-100). Signifikant längere Überlebenszeiten unter Mehrfachtherapie bei Patienten mit KPS ab 90 sind in anderen Publikationen vorbeschrieben [100,147], während bei KPS-Werten zwischen 60-80 keine signifikanten Outcomeverbesserungen, verglichen mit Gem allein, festgestellt wurden [99].

Dies bedeutet keinesfalls, dass Patienten in schlechterem AZ die überlebensverlängernde Chemotherapie vorenthalten werden sollte, da niedrigere KPS Werte ab 60 nicht unbedingt mit einem kürzeren OS assoziiert sind [98], obwohl bei diesen Patienten mit einer geringeren Toleranz der Therapietoxizität zu rechnen sein könnte. Da in einer Metaanalyse zur Chemotherapie fortgeschrittener Pankreaskarzinome gastrointestinale und Myelotoxizitäten bei Gem-Kombinationsbehandlungen signifikant häufiger als unter Gem allein zu beobachten waren [148] und die Unterschiede in den Überlebenszeiten zwischen diesen Gruppen hier insgesamt nicht statistisch signifikant waren, scheint - besonders eben bei vergleichsweise niedrigeren KPS-Werten – ab 3,5-4 Monaten nach adjuvanter Therapieabschluss- auch eine erneute Therapie mit Gem allein mit gutem Effekt möglich.

5.3.1.1 Gem plus nab-Paclitaxel

Statt des hier genutzten Zusatzes von 5-FU, Folinsäure und Cisplatin zu Gem ist in Zukunft eine wichtigere Rolle von Gem, kombiniert mit nab-Paclitaxel, zu erwarten. Eine solche Kombination könnte, wie bereits erläutert, besonders bei der Behandlung früher Rezidive zum Einsatz kommen, obwohl auch bei späteren Rezidiven ein Zusatz von nab-Paclitaxel zu Gem statt der Gem-Monotherapie oder die Verwendung von FOLFIRINOX denkbar ist. „Nanoparticle-albumin-bound“ - Nab-Paclitaxel, an Humanserumalbumin-Nanopartikel gebundenes Paclitaxel, ein Taxan mit antimetabolischer Wirkung, wird besser als herkömmliches Paclitaxel in Tumorzellen aufgenommen. Es kann dort nach Bindung an SPARC, „Secreted protein acidic and rich in cysteine“, das von pankreatischen Fibroblasten exprimiert wird, akkumulieren sowie im Mausmodell die Konzentration von Gem im Tumor erhöhen [149]. In der Phase-III-Studie „MPACT“ zeigten sich medianes PFS (von 3,7 auf 5,5 Monate) und OS (von 6,7 auf 8,5 Monate) um jeweils 1,8 Monate bei Zusatz von nab-Paclitaxel zu Gem im Vergleich zur Monotherapie bei signifikant häufigerem Auftreten der unerwünschten Wirkungen Fatigue, Myelosuppression und Neuropathie [45] [150] erhöht.

Standard-Paclitaxel wurde hier in ca. 15 % der Fälle sowohl bei frühem Rezidiv als auch in der Gesamtrezidivgruppe als Zweitlinienschema genutzt, in der Gruppe der palliativen Gem-Therapien mit ca. 20 % der Zweitlinienbehandlungen noch etwas häufiger. Die Zulassung von nab-Paclitaxel zur Behandlung des Pankreaskarzinoms erfolgte erst im ersten Quartal des Jahres 2014 [151] nach Ende der hiesigen Untersuchungsperiode. Ähnlich wie hier mit Paclitaxel wurde die Wirkung von nab-Paclitaxel auch in der Zweit- bzw. Drittlinientherapie nach Progress unter Gem bzw. unter Gem und FOLFIRINOX evaluiert. Auch in einem solchen Kontext ergab sich ein klinischer Nutzen bei medianen PFS-Werten von 1,7 – 3,7 Monaten (95 %-KI: 1,5-3,5 Monate) [152] und medianen OS-Zeiten von 5,2 Monaten [153].

5.3.1.2 Zweitlinientherapien nach frühen Rezidivtherapien

Mehr als die Hälfte der bei frühem Rezidiv mit Gem allein oder in Kombination Behandelten konnten beim Progress noch weitere Therapien erhalten; im Vergleich zur Gesamtgruppe der Zweitlinientherapien mit Progress unter Rezidivbehandlung waren sie hiermit sogar um ca. 20 % häufiger.

5.3.2 Die Rolle von OFF und neuerer Chemotherapiekombinationen bei sehr frühem Rezidiv

Im Vergleich zu den anderen Kombinationen mit Gem wurden Gem+Erlotinib noch früher - bei Betrachtung der Rezidivzeitpunkte der Gesamtgruppe ab medianen 3,75 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie, in der frühen Rezidivgruppe nach medianen 3,38 Monaten - zur Rezidivbehandlung gebraucht. Im Vergleich zum guten Outcome der übrigen Gem enthaltenden Gruppen bei etwas späteren Rezidiven erscheint es möglich, dass eine solch frühe wiederholte Nutzung von Gem+Erlotinib in Anbetracht des vergleichsweise schlechten Outcomes in dieser Behandlungsgruppe weniger vorteilhaft ist. Bei einem Rezidiv vor medianen 3,5 – 4 Monaten nach adjuvanten Therapieende mit Gem ist in Zukunft ein Zusatz von nab-Paclitaxel statt Erlotinib zu Gem denkbar (siehe 5.3.1.1), passende Studien stehen hierzu noch aus. Ansonsten sollte in solch frühen Rezidivfällen, wie auch hier praktiziert, tendenziell ein Wechsel auf Therapieschemata ohne Gem erfolgen. Eine deutliche Abweichung vom Gruppenmittel mit anscheinend ungünstigeren Ausgangsbedingungen zeigte sich v. a. in der OFF-Gruppe, wo bemerkenswerterweise 100 % der Patienten frühe Rezidive schon nach medianen 0,33 Monaten (95 %-KI: 0,01-0,64 Monate) nach Ende der

adjuvanten Gem-Behandlung hatten. In Anbetracht dieses medianen Zeitpunktes scheint hier die Diagnose erneuten Tumorwachstums häufig mit Abschlussvisite und CT der adjuvanten Therapie zusammengefallen und bei nicht anhaltender Tumorkontrolle unter Gem die Entscheidung einer Anschlusstherapie ohne Gem gefällt worden zu sein. Beim Wechsel zu OFF wird somit das schon adjuvant genutzte Gem als Erstlinientherapeutikum im Behandlungsalgorithmus- quasi wie beim Progress unter Erstlinientherapie mit Gem- übersprungen und gleich das seit der CONKO-003-Studie etablierte Zweitlinienschema OFF zur weiteren Behandlung eingesetzt. Auch das mediane Überleben ab Rezidivtherapiebeginn mit OFF ähnelte hier stark dem medianen OS ab Zweitlinientherapiestart mit OFF in der CONKO-003-Studie (hier 4,53 Monate, 95 %-KI: 1,76-7,31 Monate vs. 4,82 Monate, 95 %-KI: 4,29-5,35 Monate [135]), während sich in Bezug auf das mediane OS ab palliativem Therapiebeginn mit Gem und OFF von dort 9,09 Monaten (95 %-KI: 6,97–11,21 Monate [135]) hier ein Gesamt-OS ab OP von 12,65 (95 %-KI: 10,84-14,46) Monaten zeigte. Zieht man nun die Ausgangssituation von hier in kurativer Absicht Operierten mit dort primär inoperablen, palliativ Behandelten in Betracht, erscheinen diese Unterschiede wenig gravierend.

Analog zum Therapiewechsel unter Auslassung von Gem beim frühen Rezidiv könnte nach Durchführung der adjuvanten Behandlung mittels 5-FU in äquivalenter Situation auch erstmals Gem allein oder kombiniert verabreicht werden. Ein solches Vorgehen erfolgte z. B. innerhalb der RTOG-9704-Studie bei 81 % der 95 Patienten, die beim Lokal- und Fernrezidiv nach adjuvanter CRT mit 5-FU (n=230) erneut Chemotherapie, dieses Mal mittels Gem, erhielten [82].

Außer einer Therapieumstellung auf OFF ist bei vor Ablauf von 3,5 - 4 Monaten nach Ende oder schon während der Durchführung der adjuvanten Therapie auftretenden Rezidiven in Zukunft eine häufigere Anwendung der Vierfachkombination FOLFIRINOX wahrscheinlich, besonders bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (mit KPS von über 80), da hier eine deutliche Effektivität bei einer Verlängerung des medianen OS um 4,3 Monate (11,1 vs. 6,8 Monate) [44] im Vergleich zu Gem allein bei Behandlung von metastasierten Pankreskarzinomen gezeigt werden konnte. Beim Progress unter einer solchen Therapie könnte dann wiederum zu Gem oder Gem+nab-Paclitaxel in zweiter Linie gewechselt oder nach erneuter Gem-Gabe bei zuvor etwas späterem Rezidiv und Progress dann erst zu FOLFIRINOX als Zweitlinientherapieschema umgestellt werden. Hierbei ist es bisher unklar, ob eine der Therapiefolgen mit Vorteilen in den Überlebenszeiten einhergeht, wobei sich in einer Studie zur Behandlung mit Gem,

5-FU, Folinsäure und Cisplatin ungeachtet der Therapiereihenfolge ein ähnliches PFS, nicht signifikant längeres OS und bessere Verträglichkeit bei Erstnutzung von Gem [154] andeutete. FOLFIRINOX wurde als Zweitlinientherapieschema mehrfach evaluiert und bei medianem PFS und OS von 2,8 bzw. 8,4 Monaten [155] bzw. einer TTP von medianen 5,4 Monaten (95 %- KI: 0,7–25,48 Monate) und einem OS von 8,5 Monaten, (95 %- KI: 0-26 Monate) [156]) auch in diesem Kontext für wirksam befunden. Bereits hier zeigten sich PFS und OS ab Erstlinientherapie unter FOLFIRINOX ohne signifikanten Unterschied zur Gem-Gruppe, trotz häufigerer Fernmetastasierung und eines im Vergleich zu dieser fast achtfach erhöhten Ca19-9-Wertes, die auf eine deutlich höhere, durchschnittliche Tumorlast bei Therapiebeginn schließen lässt.

5.3.3 Fazit zu frühen Rezidivbehandlungen

Eine Zweitbehandlung mit Gem allein oder in Kombination scheint auch bei frühen Rezidiven eine Therapieoption mit potentiell gutem Outcome zu sein. Auch durch den retrospektiven Kontext der Untersuchungen bedingt, lässt sich auf Grundlage der hier gestellten Beobachtungen kein endgültiger und genauer, pauschal zu empfehlender Zeitpunkt festlegen, ab dem Gem erneut zur Rezidivtherapie genutzt werden sollte. Eine definitive Zeitspanne von sechs Monaten nach Beendigung der Erstnutzung vor einem erneuten Einsatz entsprechend der NCCN-Leitlinien erscheint jedoch mangels konkreter Untersuchungen zum Thema als Festlegung willkürlich.

Tabelle 27: Mögliches Therapieprozedere abhängig vom Rezidivzeitpunkt nach Abschluss einer adjuvanten Gem-Therapie

Rezidivzeitpunkt nach Beendigung der adjuvanten Gem-Therapie	Therapiewahl	
< 3,5-4 Monate	Therapiewechsel zu FOLFIRINOX/ OFF	
Ab 3,5-4 bis 6 Monate	Kombinationstherapie mit Gem bei KPS ab 80, sonst ggf. Gem-Monotherapie	Neuere Kombinationen wie Gem+nab-Paclitaxel oder u.U. Wechsel zu FOLFIRINOX
> 6 Monate	Gem-Monotherapie	Evtl. Zusatz von nab-Paclitaxel oder Wechsel auf FOLFIRINOX

Überlebenszeiten ohne signifikante Unterschiede zwischen früher und späterer Rezidivgruppe und die Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Spearman untermauern eine mögliche Gem-Anwendung vor Ablauf eines halben Jahres nach adjuvanten Therapieende. Da der mediane Rezidivzeitpunkt bei Patienten mit frühem Rezidiv innerhalb eines halben Jahres nach Ende der adjuvanten Therapie in der Gem-Monotherapiegruppe bei 3,75 Monaten (95 %-KI: 2,92-4,57 Monate) und in der Gem-Kombinationstherapiegruppe bei 4,14 Monaten (95 %-KI: 0,51-5,03 Monate) lag,

erscheint ab etwa 3,5 - 4 Monaten nach adjuvanter Behandlungsabschluss eine erneute Anwendung als ein Behandlungskonzept mit guten Aussichten auf Verlängerung von PFS und OS. Für Patienten mit früheren Rezidiven und tendenziell höheren Tumormarkerwerten in gutem AZ kann hierbei tendenziell ein Nutzen durch Kombinationstherapien vermutet werden. Bei noch früheren Rezidiven scheint ein Therapiewechsel empfehlenswert.

Insgesamt sollte sich im Rezidivfall nach OP und adjuvanter Behandlung die Entscheidung für eine wahrscheinlich geeignete Erstlinientherapie außer nach der Tumorlokalisierung (Lokalrezidiv vs. Fernmetastasierung) und dem KPS (bei Vorteil von Kombinationstherapien v. a. bei gutem Performance Status) auch nach dem Rezidivzeitpunkt in Abhängigkeit des Abstandes vom Ende der adjuvanten Chemotherapie richten.

5.4 Outcome unter Erstlinientherapie mit Gem in verschiedenen Behandlungskontexten

5.4.1 Verlängertes Überleben bei Rezidivbehandlung

Bei Durchführung palliativer Erstlinienbehandlungen mit Gem allein oder in Kombination kam Gem in etwa der Hälfte der Fälle monotherapeutisch zum Einsatz; unter den Kombinationstherapien war die größte Patientengruppe die mit Gem, 5-FU, Folinsäure mit oder ohne Cisplatin behandelte. Ähnlich wie beim Vergleich der Rezidivtherapiegruppen zeigte sich 1) eine nicht signifikante Tendenz zum längeren Überleben unter Kombinationstherapie mit um 5-6 Wochen längerem PFS ($p=0,179$) und OS ($p=0,523$) im Vergleich zur Monotherapie und 2), dass bei etwa der Hälfte der Patienten beim Progress die Durchführung einer Zweitlinienbehandlung, hiervon in ca. 50 % mit OFF, möglich war.

Ein signifikanter Überlebensvorteil entstand für die beiden voroperierten Gruppen, wo der Progress im Vergleich zu primär palliativ Behandelten merklich- um 2,81 bzw. 3,06 Monate- verzögert war (p beim PFS-Vergleich zwischen den 3 Gruppen: 0,017) und das OS ab Beginn der Erstlinientherapien um 4,64 bzw. 7,17 Monate deutlich verlängert (p beim OS-Vergleich zwischen den 3 Gruppen $< 0,001$). Die größten Vorteile im Outcome ergaben sich beim Vergleich zwischen den zuvor mit Gem Therapierten bei Zweitnutzung (OP-Ad-Rez-Gem) im Vergleich zu seiner Erstanwendung primär palliativ (InOP-Gem); vor allem die Verdopplung der Überlebenszeit ab palliativem

Behandlungsstart von medianen 7,29 (95 %-KI: 6,49-8,10) Monaten auf 14,46 (95 %-KI: 12,95-15,96) Monate ist bemerkenswert.

Ein Vergleich der Basisdaten bei Therapiebeginn trägt zur Erklärung der Überlebenszeiten bei. Obwohl der Abstand zwischen Diagnose und Therapieinitiierung bei den Patienten mit Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium (InOP-Gem) unter allen Gruppen am längsten war, zeigte er sich nicht signifikant verschieden von dem zur Gruppe mit adjuvanter Gem-Ersttherapie OP-Ad-Rez-Gem ($p=0,761$). Auch gab es bei den Erstdiagnostizierten - aber auch in der Rezidivgruppe ohne adjuvante Therapie (OP-Rez-Gem) - im Vergleich zur operierten und adjuvant behandelten Patientengruppe fast doppelt so häufig ($p=0,075$) eine niedrige Tumordifferenzierung, die mit einem kürzeren Überleben assoziiert ist [84,112]. Den vorstehenden Publikationen entsprechend, stellte sich auch hier eine Differenzierung „G1“ verglichen mit „G3“ in multivariater Cox-Analyse bei einem HR von 0,34 (95 %-KI: 0,19-0,62, $p < 0,001$) als bedeutsamer Faktor für ein längeres OS heraus. Ferner gab es in der Erstdiagnosegruppe 1) einen Trend zu niedrigeren KPS-Werten mit ca. 10 % mehr Patienten mit einem $KPS \leq 80$ ($p=0,082$) im Vergleich zu beiden zuvor operierten Patientengruppen und 2) statistisch signifikant mehr Patienten mit über die Norm erhöhten GGT-Werten (ca. 40 vs. 20%, $p < 0,001$) trotz signifikant weniger Pankreaskopftumoren (68,5 vs. ca. 90 %, $p < 0,001$). Während sich die GGT lediglich in univariater Analyse als von signifikantem Einfluss auf PFS und OS erwies, zeigte sich der KPS wie in anderen Studien auch [99,108] als unabhängiger Prognosefaktor für das OS mit einem um 35 % (95 %-KI: 4-75 %) höheren momentanen Sterberisiko ($p=0,025$) bei Werten bis 80 im Vergleich zu höheren. Außerdem bestanden bei der nicht operierten Patientengruppe im Vergleich zu den zuvor in kurativer Intention Operierten (um ca. 15 %) signifikant häufiger bereits Fernmetastasen bei Therapiebeginn ($p=0,003$), deren Vorliegen sich nur univariat als signifikanter Einflussfaktor auf PFS und OS erwies. In anderen Studien wurde zuvor gezeigt, dass nicht der Rezidivort an sich, sondern vielmehr die Tumormasse die Überlebenszeit relevant beeinflusst, so dass das mediane OS beim Auftreten multipler Metastasen deutlich erniedrigt ist [52]. Der einzige signifikante Unterschied in den Ausgangsdaten zwischen den drei Gruppen, der sich als unabhängiger Prognosefaktor für PFS und OS erwies und daher ein wichtiger Aspekt zur Erklärung der Überlebenszeiten ist, war letztlich die Ca19-9-Höhe bei Erstlinienbehandlungsbeginn. Sie zeigte sich im Vergleich zu beiden zuvor operierten Gruppen mit untereinander ähnlichen Werten um 300 U/ml bei palliativer Ersttherapie

etwa viermal so hoch ($p < 0,001$). Obwohl in der Gruppe mit einem Ca19-9-Wert im Normbereich auch Patienten ohne Lewis-Antigen enthalten sind, bei denen dieser Parameter generell keinen Rückschluss auf die Tumorlast erlaubt, waren sowohl ein normwertiger medianer Ca19-9-Wert als auch bis auf 1000 U/ml erhöhte Werte, verglichen mit solchen > 1000 U/ml, mit einem um mediane 54 bzw. 52 % erniedrigten Progressrisiko und einem um mediane 34 bzw. 31 % erniedrigten Sterberisiko pro Zeiteinheit assoziiert.

Zu den längeren Überlebenszeiten ab Erstlinientherapiestart in den zuvor operierten Patientengruppen könnte somit insgesamt eine frühere Diagnose der Rezidive im Vergleich zu primär fortgeschrittenen Tumoren mit niedrigerer Rate an Fernmetastasen und dadurch besserer Organfunktion beigetragen haben, die mit durch eine regelmäßige Patientenuntersuchung im Rahmen der Tumornachsorge Voroperierter ermöglicht worden sein kann. Eine wichtige Rolle mögen weiterhin die bestehende Sensibilisierung und Aufklärung der Patienten selbst gegenüber erneut auftretenden Krankheitssymptomen und günstigere Ausgangsbedingungen für eine Chemotherapie mit denkbar höherer Toleranz von Toxizitäten bei noch besserem Allgemein- und Ernährungszustand vor Therapiebeginn gespielt haben, während die Diagnose irresektabler Tumoren fast immer erfolgt, wenn die Patienten bereits durch Schmerzen, Gewichtsverlust, Ikterus etc. stärker symptomatisch sind. In diesem Zusammenhang sind auch die meist noch geringere Tumorlast, ein resultierendes niedrigeres Risiko einer lokalen Obstruktion im Gastrointestinaltrakt mit Behinderung der Magen-Darm-Passage und Cholestase, Malabsorption und Inappetenz - auch mit durch die bereits erfolgte Tumorresektion bedingt - bei Rezidiven im Vergleich zu primär inoperablen Diagnosen zu nennen. Auch potentielle biologische Unterschiede z. B. in den Wachstumsraten der Pankreaskarzinome zwischen den Gruppen, möglicherweise angedeutet in der Verteilung der Differenzierungsgradhäufigkeiten, sind vorstellbar und könnten Überlebensunterschiede mit bedingen. Es sei angemerkt, dass die Zunahme der Abstände zwischen den Überlebenskurven der Gruppen im Laufe der Zeit statt einer Annäherung selbiger ein Zeichen dafür ist, dass das bessere Outcome nicht in erster Linie durch die höhere Tumorlast bei Behandlungsbeginn verursacht ist.

5.4.2 Operative Vorbehandlung mit oder ohne adjuvante Gem-Therapie als unabhängiger Prognosefaktor

Auch nach Adjustierung für alle anderen signifikanten, unabhängigen Einflussgrößen des Regressionsmodells bleibt die operative Vorbehandlung in kurativer Intention ab Beginn der palliativen gembasierten Therapie ein unabhängiger prognostischer Einflussfaktor auf das Überleben. Der Status nach OP ohne adjuvante Chemotherapie (OP-Rez-Gem) konnte in univariater, der mit adjuvanter Therapie (OP-Ad-Rez-Gem) zusätzlich in multivariater Analyse als von signifikantem Einfluss auf das PFS eruiert werden. Das Progressrisiko pro Zeiteinheit unter Erstlinientherapie bei Gem-Zweitnutzung ist dabei um mediane 31 % (95 %-KI: 1-53 %) niedriger im Vergleich zum Risiko bei primär palliativer Behandlung in inoperablem Tumorstadium. In Bezug auf das OS ab Therapiebeginn zeigt sich nach OP mit und ohne adjuvante Therapie ein signifikanter Einfluss univariat, nach OP ohne adjuvante Chemotherapie zusätzlich in der multivariaten Regressionsanalyse, wo das momentane Sterberisiko im Vergleich zur Gruppe mit primär palliativer Gem-Erstanwendung um mediane 34 % (95 %-KI: 11-51 %) geringer ist. Deutliche Unterschiede im Outcome zwischen den drei Gruppen mit unterschiedlichem Vorbehandlungsstatus sind also nicht nur durch die erläuterten Differenzen in deren Basischarakteristika bedingt, auch allein die jeweilige Therapie-situation hatte einen unabhängigen Einfluss auf das Überleben.

Es liegen zwei Vergleichsstudien zur Untersuchung des Outcomes nach Resektion oder bei primär palliativer Therapie vor (siehe Tabelle 28). Hierbei ist zu betonen, dass in keiner der vorliegenden Publikationen adjuvante Therapien durchgeführt wurden; diese Untersuchung ist hier also neu.

Auch die Analyse von Hashimoto et al. erbrachte einen signifikanten ($p < 0,01$) Überlebensunterschied nach einer ebenso signifikant unterschiedlichen Zeit bis zum Therapieversagen („time to treatment failure“: TTF) ($p=0,017$) bei der Monotherapie mit Gem beim Rezidiv nach OP gegenüber einer primär palliativen Behandlung [108]. Wie hier war der Rezidivstatus in univariater Analyse ein signifikanter, positiver Einflussfaktor auf das OS (HR 0,53, 95 %-KI: 0,38-0,74, $p < 0,01$), während er hingegen beim Angleichen für andere Prognosefaktoren keine statistische Signifikanz erreichte, bei mit der hier analysierten Gem-Zweittherapiegruppe vergleichbarem HR von 0,76 (95 %-KI: 0,53-1,09, $p=0,14$) [108]. Dies kann mit in einer verhältnismäßig geringen Anzahl von Patienten mit Rezidivstatus und insgesamt begründet liegen ($n=65$ bei Hashimoto vs. 140 Rezidive hier und Gesamtzahl an Probanden 326 vs. 462 hier). Außerdem wurden

zwar Lokal- und Fernrezidive sowie Fernmetastasen bei Erstdiagnose eingeschlossen, primär lokal fortgeschrittene, irresektable Tumoren jedoch nicht, was bereits gewisse Ungleichheiten in den Patientengruppen bei Therapieinitiierung bedingt. So gab es auch signifikante Gruppenunterschiede vor Behandlungsbeginn, denn die Gruppe mit primären Fernmetastasen hatte ca. fünfmal höhere Tumormarkerwerte als die Rezidivgruppe (p=0,018) [108].

Tabelle 28: Retrospektive Untersuchungen zur Rezidivtherapie nach OP

	Med. PFS in Monaten/Tagen (95 %-KI)	Med. OS ab 1stline in Monaten/Tagen (95 %-KI)
Hier (n=462) Untersuchung von Gem-Mono- und Kombinationstherapien, zusammengefasst und separat	Nach OP und adjuvanter Therapie (OP-Ad-Rez-Gem): 8,51 (5,15-11,87) Monate	Nach OP und adjuvanter Therapie (OP-Ad-Rez-Gem): 14,46 (12,95-15,96) Monate
	Nach OP ohne adjuvante Behandlung (OP-Rez-Gem): 7,26 (5,75-8,77) Monate	Nach OP ohne adjuvante Behandlung (OP-Rez-Gem): 11,93 (8,41- 15,44) Monate
	Primär palliativ (InOP-Gem): 5,45 (4,78-6,13) Monate	Primär palliativ (InOP-Gem): 7,29 (6,49-8,10) Monate
Xue et al. (n=269) Untersuchung von Patienten mit Gem-Mono- und Kombinationstherapie (Gem, Gem+S-1, S-1, Gem+Erlotinib)	(nicht angegeben)	Gem-Kombinationstherapie: Beim Rezidiv: 383 Tage (263-502 d), (12,58 Monate) Initial irresektable Gruppe: 308 Tage (277-339 d) (10,12 Monate) Gem allein: Beim Rezidiv: 344 d (11,3 Monate) Initial irresektable Gruppe: 305 d (10,02 Monate)
Hashimoto et al. (n=326) Gem-Monotherapie	(TTF) Beim Rezidiv: 138 Tage (4,53 Monate)	Beim Rezidiv: 270 Tage (8,87 Monate)
	Initial irresektable Gruppe: 77 Tage (2,53 Monate)	Initial irresektable Gruppe: 185 d (6,08 Monate)

Mit einer zweiten, 2014 veröffentlichten Studie von Xue et al., sind die hier ermittelten Ergebnisse vergleichbar. Diese untersuchte die Überlebenszeit von Patienten nach Pankreaskarzinomresektion mit Rezidiv (n=83) versus primär irresektablem Zustand (n=186) bei Behandlung mit Gem allein (n=171), zusammen mit dem 5-FU-Prodrug S1 (n=87) oder Erlotinib (n=2) bzw. S1 allein (n=9) [107]. Auch dort war das mediane OS in der Rezidivgruppe sowohl in der gesamten Chemotherapiegruppe (p < 0,01) als auch unter Gem allein (p=0,02) nach vorheriger OP signifikant länger, und bei Angleichung an das Vorliegen von Fernmetastasen, KPS, Ca19-9-Werte und weitere

Laborparameter wie CRP und LDH, die univariat signifikant das OS beeinflussten, blieb der Status nach OP ebenfalls ein relevanter prognostischer Faktor für das Überleben bei einem HR von 0,66 (95 %-KI: 0,48-0,90, p=0,01, univariat: HR 0,59, 95 %-KI: 0,44-0,80, p < 0,01) [107]. Beachtlich ist, dass sowohl die HRs der univariaten als auch der multivariaten Analyse beim Überlebensvergleich zwischen OP-Gruppe ohne adjuvante Therapie und der Gruppe mit primär palliativer Behandlung in der Analyse von Xue et al. als Punktschätzer identisch mit den hier ermittelten Werten waren. Hier entstand dabei eine geringere Streuung der Werte um das Konfidenzintervall, die durch eine größere analysierte Patientenzahl mit 140 im Vergleich zu 83 Rezidiven und von 322 gegenüber 186 primär palliativ Behandelten begründet sein kann. Wie hier und bei Hashimoto et al. gab es auch dort in der Rezidivgruppe signifikant mehr Pankreaskopftumoren und einen signifikant höheren Tumormarker in der anfänglich irresektablen Gruppe.

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse der hiesigen Zweitbehandlung mit Gem nach seiner adjuvanten Nutzung (OP-Ad-Rez-Gem) mit der Publikation von Xue et al. ergibt ein um etwa 57 bzw. 96 Tage längeres medianes OS. Im Vergleich zum OS bei Hashimoto et al. zeigt sich eine noch größere Differenz von ca. 170 Tagen, also über fünfeneinhalb Monate, und auch die ähnlichen Parameter TTF und PFS unterscheiden sich mit 121 Tagen deutlich. Diese Outcomeunterschiede können mit durch unterschiedliche Ausgangsparameter der Patientengruppen bedingt sein, die aber nur teilweise in den Vergleichs-publikationen dargestellt sind und in Tabelle 29 aufgeführt werden.

Tabelle 29: Vergleich von Ausgangswerten beim Rezidiv nach OP

	Fernmetastasierung	Mediane Ca19-9-Werte	KPS > 80
Hier: nach Resektion und adjuvanter Therapie (OP-Ad-Rez-Gem)	66,7 %	291 U/ml	50.0 %
Ohne adjuvante Therapie (OP-Rez-Gem)	67,4 %	329 U/ml	48.8 %
Xue et al.	71,1 %	93 U/ml	(Nicht angegeben)
Hashimoto et al.	78,46 %	30 U/ml	92,3 %

Ein möglicher Grund für ein hier längeres medianes OS könnte eine etwas seltenere Fernmetastasierung beim Beginn der Rezidivtherapie sein, da z. B. bei hepatischer Metastasierungsbeteiligung im Vergleich zum Lokalrezidiv signifikant kürzere OS-Zeiten ab Rezidivfeststellung beschrieben worden sind [68] und sich die Abwesenheit von

Fernmetastasen u. a. auch bei Xue et al. als Prognosefaktor für ein längeres OS erwies. Allerdings erwies sich das OS bei Patienten mit Lokalrezidiv im Vergleich mit Fernrezidiven sowohl in dieser Arbeit als auch bei Hashimoto et al. nicht als signifikant unterschiedlich. Die hier deutlich höheren medianen Tumormarkerwerte beim Rezidiv im Vergleich mit denen in den Publikationen von Xue und Hashimoto et al. und der niedrigere Anteil von KPS-Werten über 80 beim Rezidiv im Vergleich zur Arbeit von Hashimoto et al. würden eher für eine schlechtere Ausgangssituation der hiesigen Patientenpopulation sprechen. Auf Grund mangelnder Angaben von für die Prognose wichtigen Basisdaten und Zeiten wie DFS und PFS in den Vergleichspublikationen ist ein echter Studienvergleich insgesamt erschwert.

5.4.3 Wirkung von Gem bei Zweit- oder Erstnutzung

Die intrazelluläre Aufnahme von Gem hängt von der Anwesenheit bestimmter Nukleosidtransporterarten (Nukleosidtransporter 1: hENT1) ab, die oft beim Pankreaskarzinom überexprimiert sind [157]. Außer einer intrinsischen Resistenz gegen Gem kann diese auch erworben sein [157,158], so dass nach Gem-Vorbehandlung eine geringere Expression der Nukleosidtransporter im Vergleich zur Erstanwendung mit resultierendem geringeren Therapieansprechen und kürzeren Überlebenszeiten denkbar gewesen wäre. Nachdem die Betrachtung der Gem-Therapie sowohl bei frühen als auch bei späteren Rezidiven bei Zweitverwendung bereits keinen Anhalt zur Annahme von Resistenzen durch die vorangegangene Erstanwendung bot, bestätigt sich dies im zweiten Teil der Analyse. Auch im palliativen Behandlungskontext zeigt sich keine verminderte Wirkung nach adjuvanter Gem-Erstverwendung (OP-Ad-Rez-Gem) im Vergleich zur Erstnutzung nach OP ohne adjuvante Chemotherapie (OP-Rez-Gem) oder in primär fortgeschrittenem, inoperablen Erkrankungsstadium (InOP-Gem), da sich das Outcome bei einer erneuten Anwendung im Vergleich zur zweiten OP-Gruppe (OP-Rez-Gem) als etwas besser bzw. im Vergleich zur Gruppe mit Erstdiagnose ohne OP (InOP-Gem) als signifikant besser erwies. Ein weiterer Hinweis für ein vergleichbares Therapieansprechen ist das ähnliche Sinken des Ca19-9 um circa 60 % unter Therapie in allen Gruppen wobei sich ein etwas stärkerer Tumormarkerabfall sowohl in der primär palliativ behandelten (InOP-Gem) als auch der zuvor operierten und adjuvant behandelten Gruppe (Op-Ad-Rez-Gem) zeigte. Insgesamt kann auf ein annähernd identisches Ausmaß der Tumorlastsenkung auch bei erneuter Gem-Verwendung geschlossen werden.

Im Laufe der Zeit zeigt sich sowohl bezüglich des PFS und deutlicher beim OS ab Erstlinientherapie mit 1,5 bzw. 2,5 Monaten Differenz eine Tendenz zu einem besseren Outcome ab palliativer Erstlinienbehandlung bei Reexposition nach adjuvanten Gem (OP-Ad-Rez-Gem) im Vergleich zu einer ersten Anwendung von Gem nach OP ohne durchgeführte, adjuvante Therapie (OP-Rez-Gem), ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen. Die Abwesenheit signifikanter Überlebenszeitdifferenzen zwischen den zuvor Operierten mit oder ohne adjuvante Gem-Behandlung ($p=0,800$ beim PFS, $p=0,972$ beim OS) lässt sich außer in relativ geringen und zwischen beiden Gruppen ungleichen Patientenzahlen ggf. in einer Therapieverzögerung in der Gruppe mit Gem-Zweitnutzung im Vergleich zu den Voroperierten ohne adjuvante Therapie um durchschnittlich 13 Tage vermuten, die sich bei der aggressiven Natur des Pankreas-karzinoms bereits nachteilig ausgewirkt haben könnte. Eine etwas schlechtere Ausgangssituation adjuvant Behandelter bei Therapieinitiation könnte zudem allenfalls durch eine größere Anzahl von Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium T3/4 (91,1% bei OP-Ad-Rez-Gem vs. 84,9% bei OP-Rez-Gem) bei sonst vergleichbaren übrigen Charakteristika, insbesondere auch der innerhalb der Cox'schen Regression als signifikant ermittelten, vermutet werden.

5.4.4 Empfehlung einer Unterscheidung zwischen voroperierten Patienten und Patienten mit Erstdiagnose im palliativen Therapiekontext

Entsprechend der vorgestellten und diskutierten Ergebnisse kann eine zweite Gem-Nutzung auch nach seiner adjuvanten Anwendung allein oder als Kombinationstherapie empfohlen werden. Während es in vielen Studien zur Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms angesichts von Überlebensunterschieden üblich ist, nach lokal fortgeschrittenen vs. fernmetastasierten Tumoren zu stratifizieren [36,159], ist die Stratifizierung in Rezidiv nach OP ohne oder mit adjuvanter Therapie nach unterschiedlichen Zeitspannen ab deren Abschluss einerseits und primär palliative Behandlung in irresektablen Stadium andererseits nicht üblich. Somit wird in vielen Studien quasi vorausgesetzt, dass sich PFS und OS ab Erstlinientherapiebeginn zwischen den Gruppen mit unterschiedlicher oder ohne Vorbehandlung nicht signifikant unterscheiden. Die hier vorliegenden Ergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass diese Gruppen angesichts unterschiedlicher Krankheitsverläufe mit klinisch relevanten Outcomeunterschieden bei palliativer Behandlung nicht ohne weiteres in der gleichen Kategorie bei der Durchführung klinischer Studien zusammengefasst und gemeinsam

untersucht werden sollten. Da der Status nach vorheriger OP in kurativer Absicht und adjuvanter Therapie (OP-Ad-Rez-Gem) in Bezug auf das PFS und der Behandlungskontext nach OP ohne adjuvante Behandlung (OP-Rez-Gem) in Bezug auf das OS ab Erstlinientherapiebeginn unabhängige Prognosefaktoren für jeweils längere Überlebenszeiten im Vergleich zur erstmaligen Behandlung in fortgeschrittenem Erkrankungsstadium (InOP-Gem) waren, sollte in Studien zu palliativen Pankreaskarzinomtherapien zwischen den benannten Gruppen unterschieden werden. In jedem Falle sollte in Studien, die voroperierte Patienten einschließen, deren Anzahl in den jeweiligen Behandlungsgruppen deutlich gekennzeichnet oder auch nach dem Vorbehandlungskontext stratifiziert werden. Eine solche Stratifizierung könnte im Falle unterschiedlicher Häufigkeiten voroperierter und adjuvant Therapierter zwischen den jeweilig untersuchten Behandlungsgruppen dazu beitragen, Behandlungseffekte nicht zu über- oder unterschätzen.

5.5 Grenzen der Untersuchung

Ein erschwerender Aspekt für eine allgemeingültige Ergebnisinterpretation dieser Arbeit ist die trotz des langen Beobachtungszeitraumes von 23 Jahren teils verhältnismäßig geringe, nicht gleichmäßig über die Gruppen verteilte Anzahl von Patienten in einzelnen Subgruppen zur Rezidivbehandlung. Dies wird v. a. dort deutlich, wo mehrere Unterkategorien mit geringem relativem Anteil an der Gesamtzahl betrachtet wurden, z. B. bei Seltenheit pathologisch erhobener G1- oder N0-Befunde. Die relativ niedrige Patientenanzahl reflektiert die mit 10,5-13,5/100 000 sowohl bei Frauen als auch bei Männern [5] vergleichsweise niedrige Inzidenz des Pankreaskarzinoms, den mit ca. 20 % geringen Anteil der bei Diagnosestellung noch operablen Patienten und nicht zuletzt den Umstand, dass die adjuvante Chemotherapie am Anfang des Beobachtungszeitraumes noch nicht etabliert war. Auch der mit ca. 3 % der gemaltigen Erstlinientherapien seltene Einsatz von Gem mit Erlotinib ist mit dadurch bedingt, dass diese Kombination erst seit 2007 in Deutschland zugelassen ist und damit während eines Großteils des hiesigen Beobachtungszeitraumes noch keine Rolle spielte. Bei einem kleinen Stichprobenumfang ist die Durchführung einzelner statistischer Tests nicht immer möglich, und es entsteht eine höhere Streuung der Werte, z. B. innerhalb der 95%-Konfidenzintervalle von Punktschätzern. Auch die Detektion einer statistischen Signifikanz von Unterschieden zwischen Gruppen wird bei geringer Probandenzahl weniger wahrscheinlich. Umso beachtlicher sind die teils

großen ermittelten PFS- und OS-Differenzen, die aber, wie in Kapitel 5.2.2 ausführlich diskutiert, mit daraus resultieren, dass Kombinationstherapien, v. a. solche ohne Gem, oft bei Patienten mit scheinbar aggressiveren Rezidiven eingesetzt wurden. Zur Analyse palliativ Behandelter standen mehr Patienten zur Verfügung, die jedoch infolge einer größeren relativen Häufigkeit später Diagnosestellungen ohne kurative OP-Option (InOP-Gem) nicht gleichmäßig auf die Subgruppen verteilt waren, so dass es deutlich mehr primär palliativ Behandelte als Rezidivpatienten gab. Das ist mit durch die retrospektive Natur der Analyse bedingt, die es nicht erlaubt, wie in RCTs eine jeweils homogene Patientengruppe untersuchen zu können, die sich nur in einem wichtigen Einflussfaktor wie der Therapie oder dem Behandlungskontext unterscheidet. Daraus entstehende etwaige Ungleichheiten zwischen den Gruppen wurden hier durch einen Vergleich der Häufigkeitsverteilung unter den Basisdaten bzw. Daten bei Therapiebeginn deskriptiv erfasst und nach Möglichkeit jeweils ein exakter Test nach Fisher bzw. Chi-Quadrat-Test durchgeführt, um entscheiden zu können, ob diese Gruppenunterschiede signifikant waren. Auch die Cox-Regressionsanalysen dienten der Feststellung, ob die untersuchten Einflussfaktoren auf das Überleben ihre Signifikanz auch bei der Angleichung an die übrigen relevanten Faktoren behielten. Sie konnten so zur Detektion eventuell fälschlich attribuerter Outcomeunterschiede zwischen den Gruppen bei Inhomogenität von Merkmalen mangels einer Randomisierung beitragen. Um sichere Aussagen zur bestmöglichen Rezidivtherapie und zu genauen Zeiten machen zu können, ab denen eine Zweitanwendung adjuvant schon genutzter Therapien wieder von Vorteil für die Behandelten ist, müssten RCTs mit mehr Patienten durchgeführt werden. Auch ein Wirkungsvergleich von Gem mit neueren Kombinationstherapien wie FOLFIRINOX, das hier noch verhältnismäßig selten verwendet wurde, und die Kombination mit nab-Paclitaxel, die im Beobachtungszeitraum noch nicht etabliert war, statt mit Fluoropyrimidinen oder Platinderivaten, könnte heute wichtige Hinweise zur bestmöglichen Behandlung von Rezidiven liefern. Dennoch weisen die verhältnismäßig langen Überlebenszeiten bei Betrachtung der erneuten Gem-Therapie unter zwei verschiedenen Aspekten - beim Rezidiv im Vergleich zu anderen Therapien und im primär palliativen Kontext im Vergleich zu zwei Patientengruppen ohne vorherige Gem-Behandlung - eindeutig auf den Nutzen einer erneuten Anwendung von Gem beim Rezidiv hin.

5.6 Gesamtfazit

Von einer Resistenz oder schlechteren Wirksamkeit von Gem bei Reexposition muss nach den hier vorliegenden Daten nicht ausgegangen werden, da sich seine Therapiewirkung weder bei zweimaliger Nutzung im Vergleich zu anderen Therapeutika noch zur primär palliativen Erstanwendung geschmälert zeigt. Trotz überlebensverlängernder Neuerungen in der Pankreaskarzinomtherapie innerhalb der letzten Jahre bleibt Gem seit seiner Zulassung vor 17 Jahren hiermit weiterhin eine gut vertretbare Therapieoption, die monotherapeutisch oder in Kombination (mit nab-Paclitaxel) auch ein zweites Mal nach seiner adjuvanten Erstanwendung und einer gewissen krankheitsfreien Zeitspanne nach einem gemfreien Intervall von etwa 3,5-4 Monaten beim Rezidiv mit vergleichsweise gutem Outcome erneut genutzt werden kann.

6 Bibliographie

1. Baenkler H-W. Innere Medizin: 299 Synopsen, 611 Tabellen. Georg Thieme Verlag; 2001. 1826 p.
2. Krebs - Krebs in Deutschland [Internet]. [zitiert 24. Januar 2014]. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html
3. Riemann JF, Galle PR, Fischbach W. Gastroenterologie in Klinik und Praxis: Das komplette Referenzwerk für Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag; 2007. 2078 p.
4. Mawrin C, Krams M, Frahm SO, Kellner U. Kurzlehrbuch Pathologie. Georg Thieme Verlag; 2013. 563 p.
5. RKI - Bauchspeicheldrüsenkrebs [Internet]. [zitiert 22. Januar 2014]. Verfügbar unter: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs_node.html
6. RKI - Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) - Krebs in Deutschland 2007/2008 – Häufigkeiten und Trends [Internet]. [zitiert 29. Januar 2014]. Verfügbar unter: <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.html>
7. Cascinu S, Falconi M, Valentini V, Jelic S, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 16. Juni 2010;21(Supplement 5):v55–8.
8. Sun H, Ma H, Hong G, Sun H, Wang J. Survival improvement in patients with pancreatic cancer by decade: A period analysis of the SEER database, 1981-2010. *Sci Rep*. 2014;4:6747.
9. UK CR. Pancreatic cancer survival statistics [Internet]. 2013 [zitiert 22. November 2014]. Verfügbar unter: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/pancreas/survival/pancreatic-cancer-survival-statistics#In>
10. Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V. Praxis Der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie. Gabler Wissenschaftsverlage; 2010. 918 p.
11. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, u. a. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection

- of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 17. Januar 2007;297(3):267–77.
12. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, u. a. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 8. September 2010;304(10):1073–81.
 13. Markus PM. Facharztprüfung Viszeralchirurgie, 1000 Fragen. Georg Thieme Verlag; 2012. 295 p.
 14. Kolodecik T, Shugrue C, Ashat M, Thrower EC. Risk factors for pancreatic cancer: underlying mechanisms and potential targets. *Front Physiol*. 2013;4:415.
 15. Alsamarrai A, Das SLM, Windsor JA, Petrov MS. Factors That Affect Risk for Pancreatic Disease in the General Population: a Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 5. Februar 2014;
 16. Borowitz D, Gelfond D. Intestinal complications of cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. November 2013;19(6):676–80.
 17. Hruban RH, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, Falatko F, u. a. Familial pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 1999;10 Suppl 4:69–73.
 18. Pelzer U, Klein F, Bahra M, Sinn M, Dörken B, Neuhaus P, u. a. Blood group determinates incidence for pancreatic cancer in Germany. *Front Physiol*. 2013;4:118.
 19. Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, Chanock SJ, Kraft P, Hunter DJ, u. a. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*. 18. März 2009;101(6):424–31.
 20. AllEx - Alles fürs Examen: Das Kompendium für die 2. ÄP. Georg Thieme Verlag; 2012. 2742 p.
 21. Seeber S, Schütte HJ. *Therapiekonzepte Onkologie*. Springer DE; 2003. 1818 p.
 22. Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R. *Das Rote Buch: Hämatologie und Internistische Onkologie*. Hüthig Jehle Rehm; 2013. 1314 p.
 23. Buchler MW, Uhl W, Malfertheiner P. *Pankreaserkrankungen: Akute Pankreatitis, Chronische Pankreatitis, Tumore des Pankreas*. Karger Medical and Scientific Publishers; 2004. 226 p.
 24. Hirai I, Kimura W, Ozawa K, Kudo S, Suto K, Kuzu H, u. a. Perineural invasion in pancreatic cancer. *Pancreas*. Januar 2002;24(1):15–25.
 25. Bapat AA, Hostetter G, Von Hoff DD, Han H. Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer. *Nat Rev Cancer*. Oktober 2011;11(10):695–707.
 26. Hiddemann W, Bartram CR, Huber H. *Die Onkologie: Teil 1: Epidemiologie - Pathogenese - Grundprinzipien der Therapie; Teil 2: Solide Tumoren - Lymphome - Leukämien*. Springer-Verlag; 2013. 2083 p.
 27. Seufferlein T, Porzner M, Becker T, Budach V, Ceyhan G, Esposito I, u. a. [S3-guideline exocrine pancreatic cancer]. *Z Gastroenterol*. Dezember 2013;51(12):1395–440.
 28. Wasif N, Ko CY, Farrell J, Wainberg Z, Hines OJ, Reber H, u. a. Impact of Tumor Grade on Prognosis in Pancreatic Cancer: Should We Include Grade in AJCC Staging? *Ann Surg Oncol*. September 2010;17(9):2312–20.
 29. Zeng L, Guo Y, Liang J, Chen S, Peng P, Zhang Q, u. a. Perineural Invasion and TAMs in Pancreatic Ductal Adenocarcinomas: Review of the Original Pathology Reports Using Immunohistochemical Enhancement and Relationships with Clinicopathological Features. *J Cancer*. 2014;5(9):754–60.
 30. Verbeke CS, Menon KV. Redefining resection margin status in pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. Juni 2009;11(4):282–9.
 31. Seufferlein T, Porzner M, Becker T, Budach V, Ceyhan G, Esposito I, u. a. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2013;51(12):1395–440.
 32. *LaborMedizin - Hans D. Bruhn / Ralf Junker / Heiner Schäfer / Stefan Schreiber* - Google Books [Internet]. [zitiert 18. November 2014]. Verfügbar unter: <http://books.google.de/books?id=ckZGSL8IZtcC&pg=PA169&dq=ca+19->

9+labormedizin&hl=en&sa=X&ei=colrVLR_L8PJOfv9gZgE&ved=0CD0Q6AEwAQ#v=onepage&q=ca%2019-9%20labormedizin&f=false

33. Bruhn HD. LaborMedizin. Schattauer Verlag; 2011. 560 p.
34. Parsi MA. The Courvoisier sign. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 4. Januar 2010;77(4):265–265.
35. Fazal S, Saif MW. Supportive and palliative care of pancreatic cancer. *JOP*. 2007;8(2):240–53.
36. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB 3rd. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol*. 1. August 2002;20(15):3270–5.
37. Bernhard J, Dietrich D, Glimelius B, Bodoky G, Scheithauer W, Herrmann R. Clinical benefit response in pancreatic cancer trials revisited. *Oncol Res Treat*. 2014;37(1-2):42–8.
38. Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, Andersen JS, Portenoy RK, Burris HA 3rd, u. a. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol*. April 1996;7(4):347–53.
39. Carmichael J, Fink U, Russell RC, Spittle MF, Harris AL, Spiessi G, u. a. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. Januar 1996;73(1):101–5.
40. Burris H 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, u. a. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *Journal of clinical oncology*. 1997;15(6):2403–13.
41. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. *Pharmakologie und Toxikologie : Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen ; ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker ; 130 Tabellen*. Georg Thieme Verlag; 2010. 696 p.
42. Lemoine NR, Hughes CM, Barton CM, Poulson R, Jeffery RE, Klöppel G, u. a. The epidermal growth factor receptor in human pancreatic cancer. *J Pathol*. Januar 1992;166(1):7–12.
43. Xiong HQ. Molecular targeting therapy for pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. September 2004;54 Suppl 1:S69–77.
44. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, u. a. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 12. Mai 2011;364(19):1817–25.
45. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, u. a. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 31. Oktober 2013;369(18):1691–703.
46. Wehling M. *Klinische Pharmakologie*. Georg Thieme Verlag; 2011. 743 p.
47. Theile D, Grebhardt S, Haefeli WE, Weiss J. Involvement of drug transporters in the synergistic action of FOLFOX combination chemotherapy. *Biochem Pharmacol*. 1. Dezember 2009;78(11):1366–73.
48. Doi R, Imamura M, Hosotani R, Imaizumi T, Hatori T, Takasaki K, u. a. Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. *Surg Today*. 2008;38(11):1021–8.
49. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Büchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg*. Mai 2004;91(5):586–94.
50. Sener SF, Fremgen A, Menck HR, Winchester DP. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg*. Juli 1999;189(1):1–7.

51. Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors. *Ann Surg.* März 1996;223(3):273–9.
52. Hernandez JM, Morton CA, Al-Saadi S, Villadolid D, Cooper J, Bowers C, u. a. The natural history of resected pancreatic cancer without adjuvant chemotherapy. *Am Surg.* Mai 2010;76(5):480–5.
53. Han S-S, Jang J-Y, Kim S-W, Kim W-H, Lee KU, Park Y-H. Analysis of long-term survivors after surgical resection for pancreatic cancer. *Pancreas.* April 2006;32(3):271–5.
54. Krukemeyer MG, Alldinger I. *Chirurgische Forschung.* Georg Thieme Verlag; 2005. 578 p.
55. Assifi MM, Lu X, Eibl G, Reber HA, Li G, Hines OJ. Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis of Phase II Trials. *Surgery.* September 2011;150(3):466–73.
56. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, Marti L, Bechstein W-O, Bruns C, u. a. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer : Results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahlenther Onkol.* 25. September 2014;
57. Birth M, Ittel TH, Pereira PL. *Hepatobiliäre Und Pankreastumoren.* Springer DE; 2010. 506 p.
58. Schnelldorfer T, Gagnon AI, Birkett RT, Reynolds G, Murphy KM, Jenkins RL. Staging Laparoscopy in Pancreatic Cancer: A Potential Role for Advanced Laparoscopic Techniques. *J Am Coll Surg.* 28. Februar 2014;
59. Therapie-Handbuch: G 15 Pankreaskarzinom [Internet]. [zitiert 23. März 2012]. Verfügbar unter: http://www1.us.elsevierhealth.com/THB/chapter_G015.php
60. Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, Hartwig W, Hoeger Y, Büchler MW, u. a. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* Dezember 2011;254(6):882–93.
61. Klein F, Puhl G, Guckelberger O, Pelzer U, Pullankavumkal JR, Guel S, u. a. The Impact of Simultaneous Liver Resection for Occult Liver Metastases of Pancreatic Adenocarcinoma. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2012 [zitiert 3. April 2014];2012. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3508736/>
62. Schwarz RE, Smith DD. Extent of lymph node retrieval and pancreatic cancer survival: information from a large US population database. *Ann Surg Oncol.* September 2006;13(9):1189–200.
63. Operationstechnik - Bauchspeicheldrüse, Klinik für Allgemeinchirurgie, Campus Virchow Klinikum, Charité [Internet]. [zitiert 16. Dezember 2013]. Verfügbar unter: http://www.charite.de/avt/medizin/lebergallengangbauchspeicheldruese/bauchspeicheldruese/technik_bauchspeicheldruese.htm
64. Reich D med A. *Viszeralchirurgie. Basiswissen Chirurgie* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2010 [zitiert 24. Januar 2014]. S. 223–351. Verfügbar unter: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-12380-1_7
65. Toomey P, Hernandez J, Golkar F, Ross S, Luberic K, Rosemurgy A. Pancreatic adenocarcinoma: complete tumor extirpation improves survival benefit despite larger tumors for patients who undergo distal pancreatectomy and splenectomy. *J Gastrointest Surg.* Februar 2012;16(2):376–81.
66. *Survival Among Patients with Adenocarcinoma of the Pancreas: A Population-based Study (United States)* - Springer. [zitiert 10. März 2014]; Verfügbar unter: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10552-005-0539-4/fulltext.html>
67. Strobel O, Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Berens V, Grenacher L, u. a. Re-resection for isolated local recurrence of pancreatic cancer is feasible, safe, and associated with encouraging survival. *Ann Surg Oncol.* März 2013;20(3):964–72.

68. Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Pedrazzoli S. Recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *World J Surg.* Februar 1997;21(2):195–200.
69. Sugiura T, Uesaka K, Mihara K, Sasaki K, Kanemoto H, Mizuno T, u. a. Margin status, recurrence pattern, and prognosis after resection of pancreatic cancer. *Surgery.* November 2013;154(5):1078–86.
70. Sohal DP, Walsh RM, Ramanathan RK, Khorana AA. Pancreatic Adenocarcinoma: Treating a Systemic Disease With Systemic Therapy. *J Natl Cancer Inst.* 22. Februar 2014;
71. Oncological problems in pancreatic cancer surgery. - PubMed - NCBI [Internet]. [zitiert 25. November 2014]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16874856?dopt=Abstract>
72. Bissolati M, Sandri MT, Burtulo G, Zorzino L, Balzano G, Braga M. Portal vein-circulating tumor cells predict liver metastases in patients with resectable pancreatic cancer. *Tumour Biol.* 16. Oktober 2014;
73. Gall TMH, Jacob J, Frampton AE, Krell J, Kyriakides C, Castellano L, u. a. Reduced dissemination of circulating tumor cells with no-touch isolation surgical technique in patients with pancreatic cancer. *JAMA Surg.* Mai 2014;149(5):482–5.
74. Inoue S, Nakao A, Kasai Y, Harada A, Nonami T, Takagi H. Detection of hepatic micrometastasis in pancreatic adenocarcinoma patients by two-stage polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism analysis. *Jpn J Cancer Res.* Juli 1995;86(7):626–30.
75. Kařuchová J, Bober J, Kařuch V, Radořnak J. Significance of lymph node micrometastasis in pancreatic cancer patients. *Eur Surg Res.* 2012;48(1):10–5.
76. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, u. a. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA.* 9. Oktober 2013;310(14):1473–81.
77. Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P, u. a. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol.* 20. Februar 2014;32(6):504–12.
78. Studiensynopse CONKO-006 [Internet]. [zitiert 22. April 2014]. Verfügbar unter: <http://conko-studien.de/studien/64>
79. CONKO-006: A randomized double-blinded phase IIb-study of adjuvant therapy with gemcitabine + sorafenib/placebo for patients with R1-resection of pa... | OncologyPRO [Internet]. [zitiert 22. November 2014]. Verfügbar unter: <http://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2014/Gastrointestinal-Tumours-Non-Colorectal/CONKO-006-A-randomized-double-blinded-phase-IIb-study-of-adjuvant-therapy-with-gemcitabine-sorafenib-placebo-for-patients-with-R1-resection-of-pancreatic-cancer>
80. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg.* August 1985;120(8):899–903.
81. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, u. a. Adjuvant Radiotherapy and 5-Fluorouracil After Curative Resection of Cancer of the Pancreas and Periampullary Region. *Ann Surg.* Dezember 1999;230(6):776.
82. Regine WF, Winter KA, Abrams R, Safran H, Hoffman JP, Konski A, u. a. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol.* Mai 2011;18(5):1319–26.
83. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, u. a. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 18. März 2004;350(12):1200–10.
84. Dusch N, Weiss C, Ströbel P, Kienle P, Post S, Niedergethmann M. Factors Predicting

- Long-Term Survival Following Pancreatic Resection for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas: 40 Years of Experience. *J Gastrointest Surg.* 16. November 2013;
85. Schnellendorfer T, Ware AL, Sarr MG, Smyrk TC, Zhang L, Qin R, u. a. Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? *Ann Surg.* März 2008;247(3):456–62.
86. Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman S, Ben-Josef E, Benson AB, Berlin JD, u. a. Pancreatic adenocarcinoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2010;8(9):972–1017.
87. Miyazaki M, Yoshitomi H, Shimizu H, Ohtsuka M, Yoshidome H, Furukawa K, u. a. Repeat pancreatectomy for pancreatic ductal cancer recurrence in the remnant pancreas after initial pancreatectomy: Is it worthwhile? *Surgery.* 12. November 2013;
88. Yokoyama N, Otani T, Hashidate H, Maeda C, Katada T, Sudo N, u. a. Real-time detection of hepatic micrometastases from pancreatic cancer by intraoperative fluorescence imaging: preliminary results of a prospective study. *Cancer.* 1. Juni 2012;118(11):2813–9.
89. Thomas RM, Truty MJ, Noguera-Gonzalez GM, Fleming JB, Vauthey J-N, Pisters PWT, u. a. Selective reoperation for locally recurrent or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma following primary pancreatic resection. *J Gastrointest Surg.* September 2012;16(9):1696–704.
90. Wild AT, Hiniker SM, Chang DT, Tran PT, Khashab MA, Limaye MR, u. a. Re-irradiation with stereotactic body radiation therapy as a novel treatment option for isolated local recurrence of pancreatic cancer after multimodality therapy: experience from two institutions. *J Gastrointest Oncol.* Dezember 2013;4(4):343–51.
91. Wilkowski R, Thoma M, Bruns C, Dühmke E, Heinemann V. Combined chemoradiotherapy for isolated local recurrence after primary resection of pancreatic cancer. *JOP.* 2006;7(1):34–40.
92. Habermehl D, Brecht IC, Bergmann F, Welzel T, Rieken S, Werner J, u. a. Chemoradiation in patients with isolated recurrent pancreatic cancer - therapeutical efficacy and probability of re-resection. *Radiat Oncol.* 2013;8:27.
93. Shewach DS, Lawrence TS. Gemcitabine and radiosensitization in human tumor cells. *Invest New Drugs.* 1996;14(3):257–63.
94. Nakamura A, Itasaka S, Takaori K, Kawaguchi Y, Shibuya K, Yoshimura M, u. a. Radiotherapy for patients with isolated local recurrence of primary resected pancreatic cancer. Prolonged disease-free interval associated with favorable prognosis. *Strahlenther Onkol.* Mai 2014;190(5):485–90.
95. Chang DT, Schellenberg D, Shen J, Kim J, Goodman KA, Fisher GA, u. a. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer.* 1. Februar 2009;115(3):665–72.
96. Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, Starling N, Tait D, Neoptolemos JP, u. a. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer.* 3. April 2007;96(8):1183–90.
97. Neoptolemos JP, Stocken DD, Tudur Smith C, Bassi C, Ghaneh P, Owen E, u. a. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials. *Br J Cancer.* 27. Januar 2009;100(2):246–50.
98. Mullinax JE, Hernandez JM, Toomey P, Villadolid D, Bowers C, Cooper J, u. a. Survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma is not impacted by performance status. *Am J Surg.* November 2012;204(5):704–8.
99. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, u. a. Gemcitabine Plus Capecitabine Compared With Gemcitabine Alone in Advanced Pancreatic Cancer: A Randomized, Multicenter, Phase III Trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *JCO.* 6. Januar

2007;25(16):2212–7.

100. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 2008;8(1):82.
101. Bria E, Milella M, Gelibter A, Cuppone F, Pino MS, Ruggeri EM, u. a. Gemcitabine-based combinations for inoperable pancreatic cancer: have we made real progress? A meta-analysis of 20 phase 3 trials. *Cancer*. 1. August 2007;110(3):525–33.
102. Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, Brown PD, Baillet M, Buckels JAC. A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 15. Juli 2002;87(2):161–7.
103. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, u. a. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 20. November 2009;27(33):5513–8.
104. Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, Oettle H, Vervenne WL, Szawlowski A, u. a. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 15. April 2004;22(8):1430–8.
105. Moore MJ, Hamm J, Dancey J, Eisenberg PD, Dagenais M, Fields A, u. a. Comparison of Gemcitabine Versus the Matrix Metalloproteinase Inhibitor BAY 12-9566 in Patients With Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Pancreas: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *JCO*. 9. Januar 2003;21(17):3296–302.
106. Maluta S, Schaffer M, Pioli F, Dall’oglio S, Pasetto S, Schaffer PM, u. a. Regional hyperthermia combined with chemoradiotherapy in primary or recurrent locally advanced pancreatic cancer : an open-label comparative cohort trial. *Strahlenther Onkol*. Oktober 2011;187(10):619–25.
107. Xue P, Kanai M, Mori Y, Nishimura T, Uza N, Kodama Y, u. a. Comparative outcomes between initially unresectable and recurrent cases of advanced pancreatic cancer following palliative chemotherapy. *Pancreas*. April 2014;43(3):411–6.
108. Hashimoto K, Ueno H, Ikeda M, Kojima Y, Hagihara A, Kondo S, u. a. Do recurrent and metastatic pancreatic cancer patients have the same outcomes with gemcitabine treatment? *Oncology*. 2009;77(3-4):217–23.
109. Pazdur R. Endpoints for Assessing Drug Activity in Clinical Trials. *The Oncologist*. 4. Januar 2008;13(Supplement 2):19–21.
110. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, u. a. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA*. 11. Juli 2012;308(2):147–56.
111. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, u. a. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 20. Mai 2007;25(15):1960–6.
112. Stotz M, Eisner F, Szkandera J, Absenger G, Kornprat P, Lackner C, u. a. Clinicopathological characteristics and clinical outcome of different histological types of pancreatic cancer in a large Middle European series. *J Clin Pathol*. September 2013;66(9):753–7.
113. Lowery MA, Klimstra DS, Shia J, Yu KH, Allen PJ, Brennan MF, u. a. Acinar cell carcinoma of the pancreas: new genetic and treatment insights into a rare malignancy. *Oncologist*. 2011;16(12):1714–20.
114. Riemann JF. *Gastroenterologie: das Referenzwerk für Klinik und Praxis*. Georg Thieme Verlag; 2008. 900 p.
115. Gleisner AL, Assumpcao L, Cameron JL, Wolfgang CL, Choti MA, Herman JM, u. a. Is

- resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified? *Cancer*. 1. Dezember 2007;110(11):2484–92.
116. Cunningham D, Chau I, Stocken C, Davies C, Dunn J, Valle J, u. a. Phase III randomized comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. 2005.
117. Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, Rabitti P, Uomo G, u. a. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer*. 15. Februar 2002;94(4):902–10.
118. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, u. a. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. Januar 2009;45(2):228–47.
119. Punt CJA, Buyse M, Köhne C-H, Hohenberger P, Labianca R, Schmoll HJ, u. a. Endpoints in adjuvant treatment trials: a systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. *J Natl Cancer Inst*. 4. Juli 2007;99(13):998–1003.
120. Fleming TR, Rothmann MD, Lu HL. Issues in Using Progression-Free Survival When Evaluating Oncology Products. *J Clin Oncol*. 10. Juni 2009;27(17):2874–80.
121. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Ärztebl*. 2011;108:163–9.
122. Rasch B, Friese M, Hofmann WJ, Naumann E. *Quantitative Methoden 1. Einführung in die Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler* [Internet]. Springer-Verlag; 2009 [zitiert 24. März 2015]. Verfügbar unter: [http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=J7coBAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR4&dq=%22\(Kap.+3.1.1+und+3.1.2\).+Dies+f%C3%BChrt+zur+Entwicklung%22+%22Test+ist+eine+Entscheidungsregel+auf+einer%22+%22wichtigste+Wert+f%C3%BCr+die+Durchf%C3%BChrung+eines+T-Tests+ist%22+%22aufgestellter+Hypothesen.+Dabei+ist+es+wichtig,+vor%22+&ots=mRzQRPd3q_&sig=cNTpXATe9tjZcWfAAZWPntp3F1k](http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=J7coBAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR4&dq=%22(Kap.+3.1.1+und+3.1.2).+Dies+f%C3%BChrt+zur+Entwicklung%22+%22Test+ist+eine+Entscheidungsregel+auf+einer%22+%22wichtigste+Wert+f%C3%BCr+die+Durchf%C3%BChrung+eines+T-Tests+ist%22+%22aufgestellter+Hypothesen.+Dabei+ist+es+wichtig,+vor%22+&ots=mRzQRPd3q_&sig=cNTpXATe9tjZcWfAAZWPntp3F1k)
123. Von Detten P, Faude O, Meyer T. Leitfaden zur statistischen Auswertung von empirischen Studien. [zitiert 26. April 2014]; Verfügbar unter: http://www.researchgate.net/publication/237226766_Leitfaden_zur_statistischen_Auswertung_von_empirischen_Studien/file/60b7d5296f87aac94f.pdf
124. Du Prel J-B, Hommel G, Röhrig B, Blettner M. Konfidenzintervall oder p-Wert. *Dtsch Ärztebl*. 2009;106(19):335–9.
125. *Deutsches Ärzteblatt: Konfidenzintervall oder p-Wert?* Teil 4 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen (08.05.2009) [Internet]. [zitiert 26. April 2014]. Verfügbar unter: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/64533/Konfidenzintervall-oder-p-Wert-Teil-4-der-Serie-zur-Bewertung-wissenschaftlicher-Publikationen>
126. Gardner MJ, Altman DG. Confidence intervals rather than P values: estimation rather than hypothesis testing. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 15. März 1986;292(6522):746–50.
127. Shakespeare TP, Gebski VJ, Veness MJ, Simes J. Improving interpretation of clinical studies by use of confidence levels, clinical significance curves, and risk-benefit contours. *Lancet*. 28. April 2001;357(9265):1349–53.
128. Kapitel 3 [Internet]. [zitiert 14. April 2014]. Verfügbar unter: <http://campus.uni-muenster.de/fileadmin/einrichtung/imib/lehre/skripte/biomaethe/bio/script3.html#3.4>
129. Glossar [Internet]. [zitiert 25. Februar 2014]. Verfügbar unter: <http://campus.uni-muenster.de/fileadmin/einrichtung/imib/lehre/skripte/biomaethe/bio/glossar.html#stetig>
130. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol*. Dezember 1995;48(12):1503–10.

131. Rowe P. Statistik für Mediziner und Pharmazeuten. Auflage: 1. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2012. 305 p.
132. Zöfel P. Statistik verstehen: ein Begleitbuch zur computergestützten Anwendung. Pearson Deutschland GmbH; 2001. 320 p.
133. Medizinische Statistik | Datenanalyse & Statistische Beratung für Fachbereiche der Medizin [Internet]. [zitiert 28. März 2015]. Verfügbar unter: http://medistat.de/statistikberatung-glossar-artikel.php?id=Rangkorrelationskoeffizient_nach_Spearman
134. Safran H, Miner T, Bahary N, Whiting S, Lopez CD, Sun W, u. a. Lapatinib and gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. A phase II study. *Am J Clin Oncol*. Februar 2011;34(1):50–2.
135. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dörken B, u. a. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer*. Juli 2011;47(11):1676–81.
136. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, u. a. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2010;304(10):1073–81.
137. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, Almond J, Beger HG, Pederzoli P, u. a. 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*. Dezember 2001;234(6):758–68.
138. Sinn M, Strieler JK, Sinn BV, Sallmon D, Bischoff S, Stieler JM, u. a. Does long-term survival in patients with pancreatic cancer really exist? Results from the CONKO-001 study. *J Surg Oncol*. November 2013;108(6):398–402.
139. Hishinuma S, Ogata Y, Tomikawa M, Ozawa I, Hirabayashi K, Igarashi S. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy findings. *J Gastrointest Surg*. April 2006;10(4):511–8.
140. Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K, Ohta T, Takeda T, Miyazaki I. An evaluation of radical resection for pancreatic cancer based on the mode of recurrence as determined by autopsy and diagnostic imaging. *Cancer*. 1. Oktober 1993;72(7):2118–23.
141. Kleeff J, Reiser C, Hinz U, Bachmann J, Debus J, Jaeger D, u. a. Surgery for Recurrent Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. April 2007;245(4):566–72.
142. Huguet F, André T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, u. a. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol*. 20. Januar 2007;25(3):326–31.
143. Vogl TJ, Reith W, Rummeny EJ. Diagnostische Und Interventionelle Radiologie. Springer-Verlag; 2011. 1277 p.
144. Bruhn HD. Onkologische Therapie: Behandlung von Leukämien, Lymphomen und soliden Tumoren ; mit diagnostischen Hinweisen ; mit 145 Tabellen. Schattauer Verlag; 2004. 480 p.
145. Beger HG, Büchler MW, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, u. a., Herausgeber. Erkrankungen des Pankreas: Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013 [zitiert 14. Januar 2014]. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-37964-2>
146. Haddad AJ, Bani Hani M, Pawlik TM, Cunningham SC. Colorectal Liver Metastases. *Int J Surg Oncol* [Internet]. 2011 [zitiert 10. Dezember 2014];2011. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3263663/>
147. Boeck S, Hinke A, Wilkowski R, Heinemann V. Importance of performance status for

- treatment outcome in advanced pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 14. Januar 2007;13(2):224–7.
148. Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results of secondary end points analyses. *Br J Cancer*. 24. Juni 2008;99(1):6–13.
149. Hoff DDV, Ramanathan RK, Borad MJ, Laheru DA, Smith LS, Wood TE, u. a. Gemcitabine Plus nab-Paclitaxel Is an Active Regimen in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase I/II Trial. *JCO*. 12. Januar 2011;29(34):4548–54.
150. Saif MW. Advancements in the management of pancreatic cancer: 2013. *JOP*. März 2013;14(2):112–8.
151. ASCO GI 2014: Zulassung von nab-Paclitaxel beim Pankreaskarzinom [Internet]. [zitiert 29. Oktober 2014]. Verfügbar unter: <http://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/kongresse/asco-gi/asco-gi-2014/asco-gi-2014-zulassung-von-nab-paclitaxel-beim-pankreaskarzinom.html>
152. Hosein PJ, de Lima Lopes G Jr, Pastorini VH, Gomez C, Macintyre J, Zayas G, u. a. A phase II trial of nab-Paclitaxel as second-line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol*. April 2013;36(2):151–6.
153. Peddi PF, Cho M, Wang J, Gao F, Wang-Gillam A. Nab-paclitaxel monotherapy in refractory pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol*. Dezember 2013;4(4):370–3.
154. Dahan L, Bonnetain F, Ychou M, Mitry E, Gasmi M, Raoul J-L, u. a. Combination 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin (LV5FU2-CDDP) followed by gemcitabine or the reverse sequence in metastatic pancreatic cancer: final results of a randomised strategic phase III trial (FFCD 0301). *Gut*. 14. Oktober 2010;59(11):1527–34.
155. Lee MG, Lee SH, Lee SJ, Lee YS, Hwang J-H, Ryu JK, u. a. 5-Fluorouracil/Leucovorin Combined with Irinotecan and Oxaliplatin (FOLFIRINOX) as Second-Line Chemotherapy in Patients with Advanced Pancreatic Cancer Who Have Progressed on Gemcitabine-Based Therapy. *Chemotherapy*. 2013;59:273–9.
156. Assaf E, Verlinde-Carvalho M, Delbaldo C, Grenier J, Sellam Z, Pouessel D, u. a. 5-Fluorouracil/Leucovorin Combined with Irinotecan and Oxaliplatin (FOLFIRINOX) as Second-Line Chemotherapy in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Oncology*. 2011;80(5-6):301–6.
157. Andersson R, Aho U, Nilsson BI, Peters GJ, Pastor-Anglada M, Rasch W, u. a. Gemcitabine chemoresistance in pancreatic cancer: molecular mechanisms and potential solutions. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(7):782–6.
158. Nakano Y, Tanno S, Koizumi K, Nishikawa T, Nakamura K, Minoguchi M, u. a. Gemcitabine chemoresistance and molecular markers associated with gemcitabine transport and metabolism in human pancreatic cancer cells. *Br J Cancer*. 12. Februar 2007;96(3):457–63.
159. Ueno H, Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, Yanagimoto H, Boku N, u. a. Randomized Phase III Study of Gemcitabine Plus S-1, S-1 Alone, or Gemcitabine Alone in Patients With Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer in Japan and Taiwan: GEST Study. *Journal of Clinical Oncology*. 1. Mai 2013;31(13):1640–8.

7 Anhang

7.1 Eidesstaatliche Versicherung

Ich, Sina Rosenblender, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Ergebnis der palliativen Erstlinientherapie von Patienten mit Pankreaskarzinom in Abhängigkeit von Operation und adjuvanter Gemcitabintherapie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

7.2 Lebenslauf

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

Unterschrift:

7.3 Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Hanno Riess und all denjenigen, die durch vielförmige Unterstützung ihren Anteil an der Fertigstellung dieser Arbeit hatten, besonders jedoch Dr. med. Jens Stieler und Sven Bischoff für Ratschläge und Anregungen bei der Umsetzung des Themas.

Ganz herzlichen Dank auch an die gesamte CONKO-Studiengruppe der Charité für Euer Engagement und eine tolle Integration ins Team.

Für Euren Zuspruch, ein immer offenes Ohr oder etwa musikalische und kulinarische Motivation und vor allem für Eure Freundschaft bin ich vor allem Phung Duong, Fernando Sáenz Filio, Robert Herzog, Boyd Rodger, Holger Stein, Anatol Ulrich und Daniel-Martin Wrona dankbar.

Nicht zuletzt ein riesengroßes Dankeschön an meine Eltern, die mir den Weg bereitet und mich bis hierhin begleitet haben.