

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Transplantationschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité -
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Primäre palliative Pankreasresektion mit
konsekutiver Gemcitabin-basierter Chemotherapie versus primäre
palliative Gemcitabin-basierte Chemotherapie beim fortgeschrittenen
duktalen Adenokarzinom des Pankreas**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Joyce Rose Pullankavumkal
aus Frechen

Datum der Promotion: 09.12.2016

gewidmet

**meinen Eltern
und meinen Schwestern**

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abstrakt	6
Abstract	8
1 Einleitung	10
Das duktales Adenokarzinom des Pankreas	10
1.1 Epidemiologie	10
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	11
1.3 Klinik	12
1.4 Diagnostik	13
1.5 Histologie	14
1.6 Pathologie und Stadieneinteilung	15
1.7 Therapie	17
1.7.1 Die chirurgische Therapie	19
1.7.1.1 Der Beginn der Pankreaschirurgie	19
1.7.1.2 Pankreaschirurgie heute – kurative Therapieansätze	19
1.7.1.3 Pylorus-erhaltende partielle Pankreatikoduodenektomie nach Traverso-Longmire	20
1.7.1.4 Partielle Pankreatoduodenektomie nach Kausch-Whipple	21
1.7.1.5 Totale Pankreatektomie	21
1.7.2 Die palliative Therapie	21
1.7.2.1 Palliative Chemotherapie	22
1.7.2.2 Palliative interventionelle und chirurgische Therapie	23
1.7.2.2.1 Gastroenterostomie	23
1.7.2.2.2 Biliodigestive Anastomose	24
1.8 Prognose und Prognosefaktoren	24
1.9 Zielsetzung und Fragestellung	26
2 Material und Methoden	28
2.1 Patienten	28

2.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien	28
	2.2.1 Chirurgisches Patientenkollektiv	29
	2.2.2 Präoperative und intraoperative Evaluation	30
	2.2.3 Onkologisches Patientenkollektiv	30
2.3	Gemcitabin	31
	2.3.1 Wirkmechanismus von Gemcitabin	31
	2.3.2 Metabolisierung von Gemcitabin	32
2.4	Datenerhebung	32
2.5	Definitionen	35
2.6	Datenanalyse und Statistik	36
	2.6.1 Allgemeines	36
	2.6.2 Deskriptive Statistik	36
	2.6.3 Unterschiede zwischen Gruppen	37
	2.6.4 Überlebenszeitanalyse	37
3	Ergebnisse	40
3.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	40
3.2	Daten vor Behandlungsbeginn (Operation, Chemotherapie)	41
	3.2.1 Allgemein- und Ernährungszustand, Karnofsky-Index	41
	3.2.2 Suchtverhalten	43
	3.2.3 Vorerkrankungen, Voroperationen	43
	3.2.4 Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)	44
	3.2.5 Tumormarker vor Therapiebeginn (Operation/Chemotherapie)	44
	3.2.6 Labor vor Therapiebeginn (Operation/Chemotherapie)	45
3.3	Operative Daten	47
	3.3.1 Histopathologische Analyse	47
	3.3.2 Krankenhausverweildauer	48
	3.3.3 Chirurgische Komplikationen	48
3.4	Chemotherapie	49
	3.4.1 Tumormarker CA 19-9 und CEA nach Beginn der Chemotherapie	50
	3.4.2 Tumorprogress	54
3.5	ERCP/endoskopische Intervention und chirurgische Therapie nach Chemotherapiebeginn	55

3.6	Überlebenszeitanalysen	56
3.6.1	Deskriptive Analyse der Überlebenszeiten und –raten	56
3.6.2	Inferenzstatistische Analyse der Überlebenszeiten	57
3.7	Analyse prognostischer Faktoren	61
4	Diskussion	65
4.1	Überleben nach Therapie	66
4.1.1	Metastasen (M)- und Residual (R)- Status	68
4.1.2	Bedeutung der R-Klassifikation	70
4.1.3	N-Status	71
4.2	Postoperative Komplikationen	71
4.3	Lebensqualität beim fortgeschrittenen Pankreaskopfkarzinom	72
4.4	Resektionskriterien beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom	74
4.5	Alternative Behandlungsmethoden	76
4.5.1	Neoadjuvante Therapieverfahren	76
4.5.2	Adjuvante Radiochemotherapie	77
4.6	Prognostische Faktoren	77
4.6.1	Performance Status	78
4.6.2	Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9)	78
4.6.3	Männliches Geschlecht	78
4.6.4	Alter als OP-Indikation	79
4.6.5	Beginn der Chemotherapie	79
4.7	Studienkritik	80
4.8	Schlussfolgerung	81
5	Literaturverzeichnis	82
6	Abkürzungsverzeichnis	95
7	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	98
8	Anhang	
8.1	Eidesstattliche Versicherung	100
8.2	Publikationsliste	101
8.3	Danksagung	102
8.4	Lebenslauf	103

Abstrakt

Einleitung: Bedingt durch eine oft erst späte Manifestation von klinischen Symptomen liegt beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas zum Diagnosezeitpunkt häufig ein fortgeschrittener Tumorbefund mit schlechter Prognose vor. Trotzdem werden auch in einer palliativen Behandlungskonstellation im Verlauf oftmals chirurgische Eingriffe zur Symptomreduktion nötig. Das Ziel dieser Arbeit ist die Analyse einer primär palliativ intendierten, zytoreduktiven Pankreasresektion mit konsekutiver Gemcitabin-basierter Chemotherapie beim fortgeschrittenen Pankreasadenokarzinom in Bezug auf die Lebensqualität und das Gesamtüberleben.

Methodik: In einer retrospektiven Analyse wurde untersucht, ob bei Patienten mit einem fortgeschrittenen duktalem Adenokarzinom des Pankreas mit einer primär palliativen, zytoreduktiven Tumorresektion und konsekutiver Gemcitabin-basierter Nachbehandlung im Vergleich zur primären Gemcitabin-basierter Chemotherapie ein Vorteil in Bezug auf das Überleben und auch die Lebensqualität erreicht werden kann.

Aus einer prospektiv geführten Datenbank der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Transplantationschirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin wurden 45 Patienten identifiziert, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2008 eine primäre palliative, zytoreduktive Tumorresektion mit konsekutiver Gemcitabin-basierter Behandlung durchgeführt wurde (OP+Gem Gruppe). Im Rahmen einer Matched-Pair-Analyse wurden diese Patienten mit einer Gruppe von 45 Patienten aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie verglichen, bei denen im gleichen Zeitraum eine primäre Gemcitabin-basierte palliative Chemotherapie durchgeführt wurde (Gem Gruppe).

Ergebnisse: In der OP+Gem Gruppe betrug die mediane Überlebenszeit 10,4 Monate (95 %-KI: 7,1–12,9). In der Gem Gruppe betrug der Median des Überlebens 7,2 Monate (95 %-KI: 6,3–9,6). Der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten beider Gruppen ist signifikant ($p = 0,009$). In der Subgruppenanalyse wiesen diejenigen Patienten, bei denen ein R0 M1 Stadium erreicht werden konnte, ein medianes Gesamtüberleben von 14,4 Monaten auf. Bei Patienten mit R2 M0 Stadium betrug das mediane Gesamtüberleben 11,0 Monate. Patienten mit R1 M1 oder R2 M1 Stadium hatten eine kürzere mediane Überlebenszeit, vergleichbar mit den Patienten der Gem Gruppe. Die Überlebenszeiten zwischen den Subgruppen unterschieden sich ebenfalls signifikant

($p = 0,01$). Eine endoskopische Intervention aufgrund von tumorbegleitenden Symptomen wurde bei zwei Patienten (15 %) der OP+Gem Gruppe und bei 14 Patienten (41 %) der Gem Gruppe notwendig.

Schlussfolgerung: Unsere Studie zeigt, dass bei Patienten mit fortgeschrittenem duktalem Adenokarzinom des Pankreaskopfes durch eine primär palliative Pankreasresektion mit konsekutiver Gemcitabin-basierter Chemotherapie ein signifikant längeres Überleben erreicht wurde als in einer Kontrollgruppe von Patienten, welche eine primäre Gemcitabin-basierte Chemotherapie erhielten.

Basierend auf den Ergebnissen unserer Studie kann eine zytoreduktive Operation in der palliativen Situation individuell sinnvoll sein. Ein solches Vorgehen sollte daher individuell beim fortgeschrittenen Pankreasadenokarzinom in Betracht gezogen werden und Grundlage zukünftiger Studien sein.

Abstract

Background: Locally advanced pancreatic cancer has a poor prognosis, due to late clinical manifestation and diagnosis. Even in a palliative setting, surgical interventions due to cancer progression and for reduction of symptoms, may be necessary. Nowadays cytoreductive resections for locally advanced pancreatic cancer are feasible without complications.

Methods: In a retrospective study we analyzed if patients with locally advanced pancreatic cancer, whom were treated with primary palliative cytoreductive surgery and adjuvant gemcitabine-based chemotherapy, have a longer overall survival and better quality of life compared to patients, whom were treated with primary gemcitabine-based chemotherapy.

From a prospectively conducted database from the Department of General-, Visceral- and Transplantation Surgery, Charité – Universitätsmedizin Berlin, 45 patients from 01.01.2000 until 31.12.2008 were identified, who were treated with primary palliative cytoreductive surgery followed by adjuvant gemcitabine-based chemotherapy (OP+Gem group). Through a matched-pair-analysis, patients from the OP+Gem group were compared to a group of 45 patients from the Medical Department, Division of Hematology, Oncology and Tumor Immunology, whom were treated with primary palliative gemcitabine-based chemotherapy (Gem group).

Results: In the OP+Gem group median overall survival was 10,4 months (95 %-KI: 7,1–12,9). In the Gem group median overall survival was 7,2 months (95 %-KI: 6,3–9,6). The difference in the overall survival between both groups was significant ($p=0,009$). In the subgroup analysis, patients with R0 M1 stage had a median overall survival of 14,4 months. Patients with R2 M0 stage had a median overall survival of 11 months. Patients with R1 M1 or R2 M1 stage had a nominal worse median overall survival, comparable to patients in the Gem group. The difference in survival between subgroups was also significant ($p = 0,01$). An endoscopic intervention due to symptoms caused by the tumor was necessary in two patients (15 %) of the OP+Gem group, and in 14 patients (41 %) of the Gem group.

Conclusion: Our study shows that in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma, a longer survival was achieved through primary palliative cytoreductive surgery followed by gemcitabine-based chemotherapy, compared to a

matched control group of patients with primary gemcitabine-based chemotherapy. Based on the results of our study we can assume that cytoreductive surgery in a palliative situation, can lead to a longer overall survival with better quality of life in individually selected patients and therefore should be considered in the future and also should be basis for further studies.

1 Einleitung

Das dukatale Adenokarzinom des Pankreas

1.1 Epidemiologie

In Deutschland treten nach Angaben des Robert-Koch-Instituts jährlich ca. 6600 Neuerkrankungen eines Pankreaskarzinoms bei der Frau und ca. 6300 Neuerkrankungen beim Mann auf ¹. Im Zeitraum von 1980 bis 2004 ist die Inzidenz in Bezug auf das Lebensalter bei Frauen um 17 % und bei Männern um 6 % angestiegen ¹. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren für Männer und 76 Jahren für Frauen ². Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten lagen im Zeitraum von 2000 bis 2004 zwischen 6 % bei Frauen und 8 % bei Männern. Nach der Gesundheitsberichterstattung des Bundes von 2013 ist die relative 5-Jahres-Überlebensrate inzwischen bei Männern und Frauen gleich bei 8 % ³.

Aufgrund der schlechten Prognose ist das Pankreaskarzinom bei Männern für 6,3 %, bei Frauen für 7,5 % aller Krebstodesfälle verantwortlich und ist somit die vierthäufigste Krebstodesursache bei beiden Geschlechtern. Unter allen Krebsarten weist es somit die niedrigste Überlebensrate auf ³. Seit den Achtzigerjahren ist in Deutschland eine stetige Zunahme sowohl bei der Inzidenz als auch bei der Mortalitätsrate bei beiden Geschlechtern zu verzeichnen ^{1,2}.

Im europäischen Vergleich liegt Deutschland in Bezug auf die Inzidenz- und Mortalitätsrate des Pankreaskarzinoms bei den Männern an vierter Stelle und bei den Frauen an fünfter Stelle. Lediglich Tschechien, Finnland, Österreich und bei den Frauen auch Dänemark weisen höhere Inzidenz- und Mortalitätsraten auf ².

Weltweit hat das Pankreaskarzinom eine Inzidenz von ca. 8/100.000 Einwohnern und liegt somit auf Platz 11 der Tumorerkrankungen ⁴. 95 % der malignen Pankreastumoren gehen vom exokrinen Anteil der Bauchspeicheldrüse aus, sodass die Pankreasadenokarzinome fast die Gesamtheit aller Pankreaskarzinome darstellen ².

Die insgesamt schlechte Gesamtprognose ist bedingt durch eine häufig erst späte Diagnosefindung. Damit einhergehend ist meist ein bereits lokal fortgeschrittenes Tumorstadium, wodurch ein kurativer Therapieansatz mit primärer Operation und adjuvanter Therapie in nur 10-15 % der Fälle überhaupt möglich ist ⁵.

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Verschiedene Ursachen zur Entstehung des duktales Adenokarzinoms des Pankreas, im Weiteren „Pankreaskarzinom“ genannt, sind bekannt. Zu den Risikofaktoren gehören vor allem Tabak- und Alkoholkonsum, das Vorliegen eines Diabetes mellitus, Adipositas sowie das Vorliegen einer chronischen Pankreatitis. Des Weiteren werden genetisch bedingte Erkrankungen und eine positive Familienanamnese mit der Entstehung eines Pankreaskarzinoms assoziiert ^{1,6}.

Multiple Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien haben gezeigt, dass Rauchen ein höheres Risiko für das Entstehen eines Pankreaskarzinoms im Vergleich zu Nichtrauchern birgt ⁷⁻⁹.

Insbesondere chronischer Alkoholabusus gilt als Risikofaktor für das Entstehen eines Pankreaskarzinoms. In verschiedenen Studien wurden starke Alkoholkonsumenten (definiert als 3 oder mehr alkoholische Getränke pro Tag) mit Nicht-Alkoholikern und gelegentlichen Alkoholkonsumenten verglichen. Diese Daten zeigen, dass ein höheres Risiko für regelmäßige Alkoholkonsumenten besteht, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken ¹⁰.

Alkoholabusus stellt zudem den häufigsten Grund für das Entstehen einer chronischen Pankreatitis dar, welche in Metaanalysen wiederum nach einer Zeitspanne von ca. 10 bis 20 Jahren als Risikofaktor für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms gilt ¹¹.

Eine positive Familienanamnese ist ein weiterer bekannter Risikofaktor für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms. Die aktuelle Literatur zeigt, dass 5-10 % der Patienten mit Pankreaskarzinom einen Verwandten ersten Grades mit der gleichen Diagnose haben ¹². Ebenso zeigen Familienregister, dass das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken mit einer höheren Anzahl an betroffenen Familienmitgliedern steigt. In Familien mit nur einem verwandten Mitglied ersten Grades mit einem Pankreaskarzinom ist das Risiko, während seines Lebens selbst an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, um 5 % erhöht, wobei in Familien mit drei betroffenen Verwandten ersten Grades das Risiko bereits um 32 % steigt ^{6,12,13}.

Das Auftreten eines Diabetes mellitus wird zum einen als Risikofaktor und zum anderen als Folge eines Pankreaskarzinoms gewertet. Eine entsprechende Risikokonstellation für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms bei Vorliegen eines Diabetes mellitus konnte in diversen Studien belegt werden ¹⁴. Es konnte auch gezeigt werden, dass ein

neu aufgetretener Diabetes mellitus das Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, deutlich erhöht. Ein Diabetes mellitus, der bereits seit 5 Jahren oder länger besteht, scheint hingegen das Erkrankungsrisiko nicht zu erhöhen¹⁴. Es ist bekannt, dass ein Zusammenhang zwischen Patienten mit Diabetes mellitus und Adipositas besteht. Ebenso wurde in einer Metaanalyse prospektiver Studien ein Zusammenhang zwischen Adipositas und dem Auftreten eines Pankreaskarzinoms hergeleitet¹⁵.

Zu den genetisch bedingten Erkrankungen, welche mit einem Pankreaskarzinom assoziiert sind, gehören die hereditäre Pankreatitis¹³, das *familial atypical multiple mole melanoma* (FAMMM) - Syndrom¹⁶, das Peutz-Jeghers-Syndrom, das familiäre Mamma- und Ovarialkarzinom (BRCA-1/2 Mutation), die familiäre adenomatöse polyposis coli (FAP) und die *hereditary nonpolyposis colorectal cancer* (HNPCC)^{13,17}.

1.3 Klinik

Die meisten Patienten mit einem Adenokarzinom des Pankreas zeigen in der Regel erst spät krankheitsspezifische Symptome. Hierbei sind die Symptome insbesondere abhängig von der Größe und Lage des Tumors. Ikterus, Oberbauchschmerzen, Rückenschmerzen und Gewichtsverlust sind typische Symptome eines Pankreaskopfkarzinoms bzw. eines Tumors der periampullären Region¹⁸. Da diese Symptome aber nicht spezifisch für das Adenokarzinom des Pankreas sind, können sie auch fälschlicherweise zunächst als Cholezystitis, Cholangitis, Hepatitis, Pankreatitis oder auch als primärer Rückenschmerz fehlinterpretiert werden¹⁹.

Mehr als zwei Drittel der Adenokarzinome des Pankreas befinden sich im Pankreaskopf und manifestieren sich durch einen Gallengangsverschluss mit zunehmendem, häufig schmerzlosem Ikterus und ggf. auch Pruritus. Laborchemisch fällt bedingt durch den Gallengangsverschluss häufig eine Erhöhung der Cholestaseparameter Bilirubin, Gamma-GT und Alkalische Phosphatase auf.

Weitere typische Symptome sind Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Appetitverlust, Malnutrition bzw. -absorption, Hämatome, Nausea, Emesis, Efflation, Pyrosis, Obstipation und Diarrhö^{18,20}.

1.4 Diagnostik

Bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen, insbesondere aber bei Auftreten eines schmerzlosen Ikterus oder auch einer Pankreatitisepisode unklarer Ätiologie ab einem Alter von 50 Jahren, sollten diagnostische Maßnahmen im Hinblick auf einen Tumor der periampullären Region durchgeführt werden ²¹.

Neben einer gründlichen Anamnese kann eine körperliche Untersuchung, bei der ein Ikterus auffällt, bereits erste Hinweise liefern. Zudem kann das Courvoisier-Zeichen positiv sein ²². Je nach Stadium können sogar der Tumor selbst und/oder Aszites palpirt werden.

Die Tumormarker Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9) und Carcinoembryonales Antigen (CEA) können als weitere diagnostische Parameter herangezogen werden und zeigen in Studien eine Sensitivität von 78 % und Spezifität von 96 % ²³. Zur weiteren Labordiagnostik gehört standardmäßig auch eine Bestimmung der Pankreasenzyme, Amylase und Lipase. Auch das Hämoglobin kann im Kontext einer Tumoranämie erniedrigt sein. Eine Erhöhung der Lebertransaminasen Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase (AST und ALT) kann zudem erste Hinweise auf das Vorliegen von Lebermetastasen liefern ²⁴.

Unter den bildgebenden Verfahren kommt zunächst die Oberbauchsonographie zum Einsatz. Mit der Oberbauchsonographie werden bei einer Tumorgröße > 3 cm bereits 95 % der Tumore erkannt, wobei die Sensitivität bei kleineren Tumoren signifikant abnimmt ²⁵.

Bei einer ätiologisch ungeklärten Pankreatitis kommt häufig die Endosonographie (EUS) zum Einsatz. Mittels Endosonographie können bereits fokale Läsionen mit einer Größe von 2–3 mm erkannt werden, welche in gleicher Sitzung biopsiert werden können ²⁵. Zudem ist die Endosonographie hoch sensitiv bei der Detektion von Gefäßinfiltrationen ²⁵.

Eine Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) ist vor allem dann sinnvoll, wenn gleichzeitig therapeutisch interveniert werden soll und aufgrund eines Gallengangverschlusses eine Papillotomie oder eine Stenteinlage indiziert ist. Im Rahmen dieser Untersuchung kann analog zur Endosonographie gleichzeitig eine

Biopsie entnommen werden, um die Diagnose histologisch zu sichern und das weitere Staging einzuleiten¹⁸.

Weiterhin wird die Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) zur diagnostischen Abklärung herangezogen. Die MRCP ist eine sichere und schnelle Möglichkeit, um Gallengangsverschlüsse darzustellen, wenn diese unzugänglich für ERCP und Perkutane transhepatische Cholangiographie (PTCD) sind²⁶.

In jedem Fall sollte bei Verdacht auf einen Tumor in der periampullären Region eine Computertomographie (CT) bzw. eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden. Dies gilt als Goldstandard in der diagnostischen Abklärung und ist zur Planung einer möglichen Operation essentiell²¹.

Die Computertomographie (CT) stellt eine der bedeutsamsten Methoden zur Diagnostik eines Pankreaskarzinoms dar, vor allem seit der Einführung der Multi Detektor-Computertomographie (MD-CT), welche eine genauere Visualisierung des Tumors und des angrenzenden Gewebes zulässt und somit entscheidend für die chirurgische Therapieoption ist. Die Zwei-Phasen- bzw. Drei-Phasen-Computertomographie mit mehrphasischem Kontrastmittelprotokoll und der Darstellungsmöglichkeit von arteriellen, venösen bzw. portalvenösen Phasen lässt Aufschlüsse über mögliche Gefäßinfiltrationen ziehen. Außerdem können Leber- und Lymphknotenmetastasen sichtbar gemacht werden^{25,27}. Die Sensitivität der Diagnostik des Adenokarzinoms des Pankreas (< 2 cm) mithilfe des Spiral-CTs beträgt 72–77 %, die Spezifität beträgt 100 %. In der vorliegenden Studie wurden allerdings keine Patienten mit chronischer Pankreatitis eingeschlossen, welche die Spezifität senken^{25,28}.

Die Sensitivität (83–87 %) und Spezifität (81–100 %) der Magnetresonanztomographie bei einem Adenokarzinom des Pankreas ist vergleichbar mit der CT, wobei Lebermetastasen und peritoneale Reizungen besser mit der MRT visualisiert werden können²⁵.

Zur Erfassung der systemischen Tumorausbreitung sollten Röntgen-Thorax oder CT-Thorax und eine abdominelle CT angeschlossen werden²¹.

1.5 Histologie

Die WHO differenziert die malignen Tumoren des exokrinen Pankreas in duktale Adenokarzinome, seröse und muzinöse Zystadenokarzinome sowie intraduktal papillär-muzinöse Neoplasien, Azinuszellkarzinome, Pankreatoblastome, solid-pseudopapilläre

Karzinome und andere Tumoren ²⁹.

Bei der Mehrzahl der exokrinen Pankreaskarzinome handelt es sich um duktale Adenokarzinome (85 %). Andere Entitäten wie das Azinuszellkarzinom, Zystadenokarzinome oder Karzinome auf dem Boden einer intraduktal papillären Neoplasie machen 1–5 % der Karzinome des Pankreas aus ³⁰.

Zu den selteneren Pankreastumoren gehören die endokrinen Tumoren, welche in funktionell aktive und funktionell inaktive Tumoren eingeteilt werden. Funktionell aktive Tumoren sind das Gastrinom, Insulinom, Glukagonom, VIPom (VIP = vasoaktives intestinales Polypeptid), Somatostatinom und Serotonin sezernierende Tumoren sowie weitere seltene ektope und gemischte hormonproduzierende Entitäten.

Als funktionell inaktiv gelten jene Tumoren, welche ohne klinisches bzw. paraneoplastisches Syndrom auftreten ³¹.

1.6 Pathologie und Stadieneinteilung

Die Tumoren des Pankreas befinden sich zu 70 % im Pankreaskopf, zu 20 % im Korpus und zu 10 % im Schwanz des Pankreas. Hierbei reichen Tumoren des Pankreaskopfes bis zum linken Rand der Vena mesenterica superior ²⁹. Tumoren des Pankreaskorpus reichen vom linken Rand der V. mesenterica superior bis zum linken Rand der Aorta. Pankreasschwanztumoren liegen links von der Aorta ²⁹.

Bereits bei Diagnosestellung liegt häufig ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium, zum Teil mit Infiltration vor allem der V. mesenterica superior, V. portae oder A. mesenterica superior vor. Zum Diagnose- bzw. Operationszeitpunkt bestehen zudem in über 50 % der Fälle bereits Lymphknotenmetastasen. Fernmetastasen finden sich primär in der Leber, in den Lymphknoten und in einem späteren Stadium auch in der Lunge ²⁹.

Das Pankreaskarzinom wird anhand der *Tumor Nodes Metastasis* (TNM)-Einteilung und der Stadieneinteilung nach der *Union internationale contre le cancer* (UICC) klassifiziert. Die aktuelle Version der in dieser Arbeit verwendeten UICC Stadieneinteilung entspricht der 7. Fassung aus dem Jahre 2009 ²⁹.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des exokrinen Pankreaskarzinoms nach UICC 2009 ³²

TNM	UICC Stadium 2009
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor begrenzt auf Pankreas, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor begrenzt auf Pankreas, mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder Arteria mesenterica superior
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2: Stadieneinteilung des exokrinen Pankreaskarzinoms nach UICC 2009 ³²

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium Ia	T1	N0	M0
Stadium Ib	T2	N0	M0
Stadium IIa	T3	N0	M0
Stadium IIb	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium III	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 3: Histopathologisches Grading (G) ³²

G1	Gut differenzierter Tumor
G2	Mäßig differenzierter Tumor
G3	Schlecht differenzierter Tumor
G4	Undifferenzierter/entdifferenzierter/anaplastischer Tumor

Tabelle 4: Lymphgefäßinvasion (L) ³²

L0	Keine Lymphgefäßinvasion
L1	Lymphgefäßinvasion

Tabelle 5: Veneninvasion (V) ³²

V0	Keine Lymphgefäßinvasion
V1	Mikroskopische Veneninvasion
V2	Makroskopische Veneninvasion

Tabelle 6: Residualtumor (R) ³²

R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

1.7 Therapie

Das therapeutische Vorgehen bei Diagnosestellung eines Pankreaskarzinoms wird individuell evaluiert, hängt aber vor allem vom jeweiligen Tumorstadium und dem klinischen Allgemeinzustand des Patienten ab. Bei einem fortgeschrittenen Tumorstadium, zu dem alle Patienten mit einem metastasierten Adenokarzinom des Pankreas zählen, gibt es folgende Therapieoptionen:

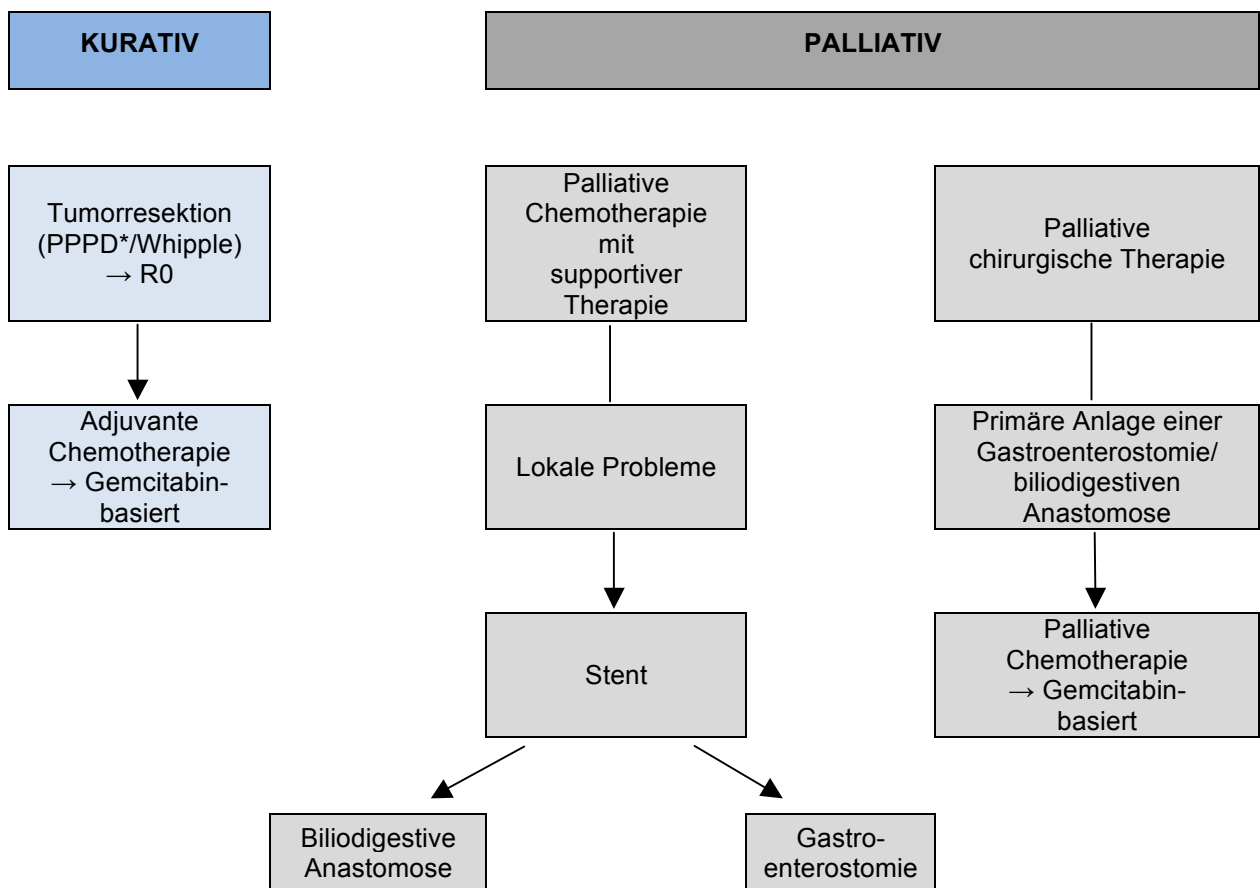


Abbildung 1: Therapiealgorithmus zur Behandlung eines Pankreasadenokarzinoms (*PPPD = Pylorus erhaltende partielle Pankreatikoduodenektomie)

Nach der aktuellen S3-Leitlinie wird folgender Therapiealgorithmus zur Behandlung des duktaalen Pankreaskarzinoms vorgegeben:

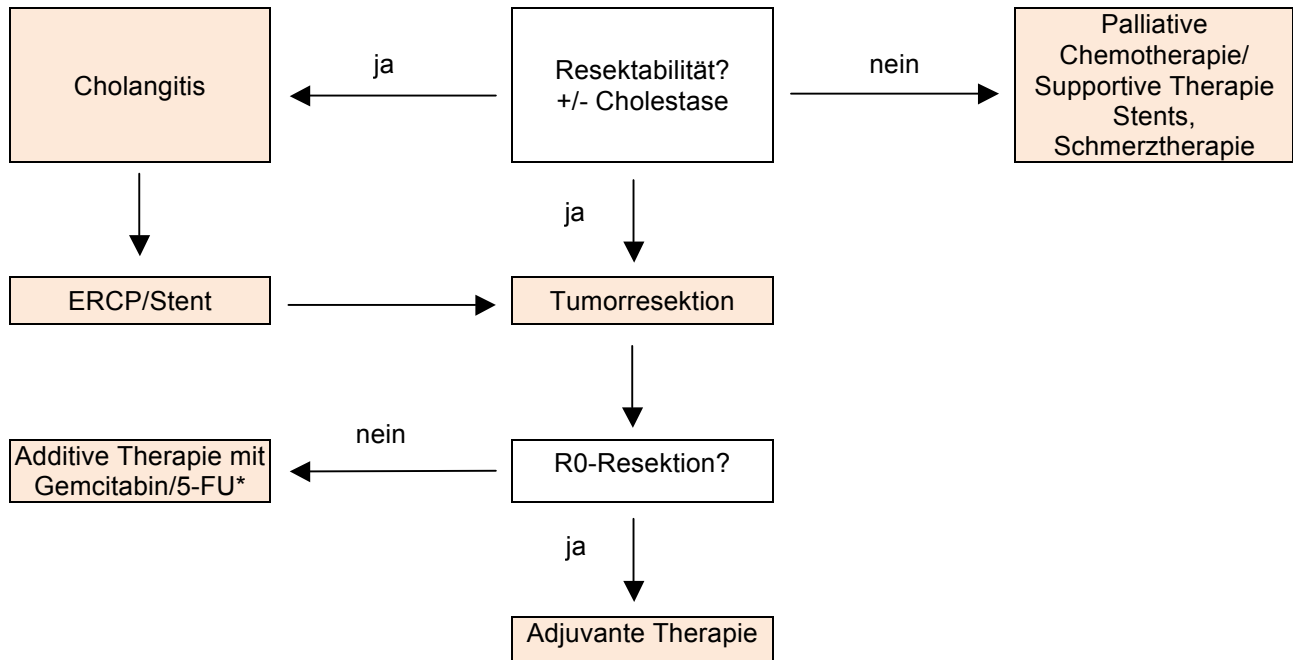


Abbildung 2: Therapiealgorithmus aus der S3-Leitlinie des duktaalen Pankreaskarzinoms 2013³³
 (* 5-FU = 5-Fluorouracil)

Nach aktueller S3-Leitlinie wird bei fernmetastasiertem Adenokarzinom des Pankreas von einem primär chirurgischen Therapieansatz abgesehen und die Durchführung einer palliativen Chemotherapie empfohlen³⁴. Den einzigen kurativen Therapieansatz bei einem Adenokarzinom des Pankreas stellt die chirurgische Therapie dar. Auch nach Erreichen einer R0-Resektion wird heutzutage standardmäßig bei einem histologischen Nachweis eines Pankreaskarzinoms eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Eine adjuvante Therapie mit Gemcitabin, basierend auf den Ergebnissen von Oettle et al., gilt derzeit als Standardtherapie³⁴. Die Studie konnte zeigen, dass eine postoperative Therapie mit Gemcitabin das krankheitsfreie Überleben im Vergleich zu der Gruppe, welche postoperativ lediglich verlaufskontrolliert wurde, signifikant steigerte³⁴.

Eine primäre Pankreasresektion in kurativer Intention gilt als Therapie der Wahl. Ein primär palliativer Therapieansatz mit einer Pankreasresektion im Sinne eines lokalen Tumordebulkings bzw. einer Tumormassenreduktion wird hingegen sehr kontrovers

diskutiert und ein entsprechender Benefit ist bis heute anhand von Studien noch nicht belegt.

1.7.1 Die chirurgische Therapie

1.7.1.1 Der Beginn der Pankreaschirurgie

Walter Kausch, Student von Miculicz-Radecki aus Breslau, legte im Jahre 1909 den Grundstein der heutigen Pankreaschirurgie ³⁵. Im Auguste Viktoria Krankenhaus in Berlin führte er die erste erfolgreiche, zweizeitige partielle Duodenopankreatektomie durch ³⁶. Kausch war der Erste, der einen Großteil des Duodenums en-bloc mit einem Teil des Pankreas resezierte. Der Patient verstarb neun Monate später an einer Cholangiosepsis, am ehesten verursacht durch eine Stenose der Cholecystenterostomie.

25 Jahre später gelang Allen Whipple die zweizeitige partielle Duodenopankreatektomie, welche er an drei Patienten durchführte, womit er wesentlich zur Entwicklung der Pankreaschirurgie beitrug ³⁷. Hierbei wurde bei einem Patienten der verbliebene Duodenumrest mit dem Pankreasstumpf anastomosiert und bei den anderen beiden Patienten der Pankreasstumpf blind verschlossen. Ein Patient verstarb kurz nach der Operation und ein weiterer nach acht Monaten, ebenfalls an einer Cholangiosepsis. Beim dritten Patienten, bei welchem der Pankreasstumpf blind verschlossen wurde, musste eine Revisionsoperation durchgeführt werden. Intraoperativ wurde eine Pankreasfistel diagnostiziert, welche erfolgreich drainiert werden konnte, so dass der Patient anschließend nach Hause entlassen werden konnte. 1940 führte Whipple die erste einzeitige, radikale Duodenopankreatektomie durch. Hierbei entfernte er das gesamte Duodenum sowie den Pankreaskopf und führte eine en-bloc-Resektion des distalen Magendrittels durch ³⁸.

Traverso und Longmire führten dann 1978 erstmals die heutzutage etablierte pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie (PPPD) durch. Bei dieser Operation wurde im Gegensatz zur klassischen Pankreaskopfresektion nach Kausch-Whipple der Pylorus erhalten. Dies hatte vor allem das Ziel, die postprandialen Beschwerden der Patienten in der postoperativen Phase zu mindern ³⁹.

1.7.1.2 Pankreaschirurgie heute – kurative Therapieansätze

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Pankreaschirurgie wesentlich weiterentwickelt. Anfangs lagen die Mortalitätsraten bei bis zu 20–30 %, wobei heutzutage aufgrund von Fortschritten in der Operationstechnik, aber auch in der peri- und postoperativen Patientenbehandlung, die Mortalitätsraten auf < 5 % reduziert werden konnten⁴⁰.

Die steigende Inzidenz des Pankreaskopfkarzinoms in den westlichen Industrieländern geht mit einem Anstieg der durchgeführten Resektionen einher. Der Fortschritt in der Diagnostik mittels beispielsweise CT und MRT, welche frühzeitig noch resektable Stadien erkennen lassen, sowie die Möglichkeiten der peri- und postoperativen Behandlung tragen dabei wesentlich zur gehäuften Indikationsstellung und zum langfristigen Erfolg einer chirurgischen Therapie bei.

Als Ziel der chirurgischen Therapie wird dabei eine R0-Resektion angestrebt. Als Goldstandard bei der chirurgischen Therapie des Pankreaskopfkarzinoms gilt heutzutage die partielle pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie nach Traverso-Longmire (PPPD). Bei großen Tumoren oder Infiltrationen in Magennähe wird zudem die partielle Pankreatikoduodenektomie nach Kausch-Whipple durchgeführt. Bei Pankreaskorpus- und insbesondere bei Pankreasschwanzkarzinomen wird eine Pankreaslinksresektion durchgeführt^{21,24}, befundabhängig kann aber auch eine totale Pankreatektomie notwendig werden.

Die kurativ intendierten chirurgischen Therapieverfahren bei einem Pankreaskarzinom werden im Folgenden detaillierter erläutert.

1.7.1.3 Pyloruserhaltende partielle Pankreatikoduodenektomie nach Traverso-Longmire

In Intubationsnarkose erfolgt nach sterilem Abwaschen die quere Oberbauchlaparotomie. Nach Einbringen der Rochard-Haken wird zunächst die Bauchhöhle exploriert. Dabei werden Mesenterium, Leber, Peritoneum und Lymphknoten inspiziert und die Resektabilität geprüft. Suspekt erscheinende Befunde werden biopsiert und im Schnellschnitt histologisch untersucht. Mittels Durchtrennung des Omentum majus vom Querkolon erfolgt der Zugang in die Bursa omentalis. Nach Darstellung des Leberhilus und Ligamentum hepatoduodenale wird der Ductus hepaticus choledochus abgesetzt. Das Duodenum wird nun mittels Kocher Manöver mobilisiert. Es erfolgt die ausgiebige Lymphadenektomie entlang der Arteria (A.)

hepatica bis zum Truncus coeliacus und Pankreasoberrand. Das Duodenum wird nun postpylorisch und im Bereich der Flexura gastrojejunalis durchtrennt. Die Vena (V.) mesenterica superior wird dargestellt, das Pankreas bis zur V. portae untertunnelt und dann mit dem Elektrokauter durchtrennt. Zur Komplettierung der partiellen Pankreatikoduodenektomie wird der Ductus choledochus (DHC) abgesetzt und der Pankreaskopf aus dem retroperitonealen Fettgewebe ausgelöst. Zur Wiederherstellung der pankreatoenteralen Kontinuität erfolgt nun eine Pankreatogastrostomie bzw. Pankreatojejunostomie in End-zu-Seit Matratzennahttechnik. Abschließend wird eine Hepaticojejunostomie mittels Roux-Y-Konstruktion angelegt. Intraabdominelle Drainagen werden im Bereich der Pankreas- und Gallenganganastomose platziert.

1.7.1.4 Partielle Pankreatikoduodenektomie nach Kausch-Whipple

Bei der partiellen Pankreatikoduodenektomie nach Kausch-Whipple wird ähnlich der pyloruserhaltenden Pankreatikoduodenektomie nach Traverso-Longmire vorgegangen. Statt der postpylorischen Absetzung des Duodenums erfolgt eine 2/3 Resektion des Magens. Zur Kontinuitätswiederherstellung erfolgt eine Gastroenterostomie in Billroth-II-Technik.

1.7.1.5 Totale Pankreatektomie

Mittels querer Oberbauchlaparotomie erfolgt der intraabdominelle Zugang. Nach Exploration der Bauchhöhle und Präparation und Darstellung des Leberhilus wird der DHC abgesetzt. Nach Darstellung der Pfortader und Absetzen der A. gastroduodenalis wird das Duodenum mittels Kocher Manöver mobilisiert und durchtrennt. Das Pankreas wird dann nach Darstellung der umliegenden Gefäße und sorgfältiger Blutstillung aus dem Retroperitoneum gelöst und das Pankreatikoduodenektomiepräparat reseziert. Zur Rekonstruktion erfolgt abschließend die Anlage einer Hepaticojejunostomie und Pylorojejunostomie.

1.7.2 Die palliative Therapie

Bei ca. 80 % der Patienten ist aufgrund eines fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms nur noch ein palliativer Therapieansatz möglich ⁴¹. Eine palliative Situation liegt dann vor, wenn es sich um einen lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Tumor handelt oder ein Tumor in einem metastasierten Stadium vorliegt. Dies ist der Fall bei Patienten, bei

denen beispielsweise eine Gefäßinfiltration von Viszeralarterien vorliegt oder Metastasen in Peritoneum oder Leber vorhanden sind⁴². Die Grenze zwischen einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Pankreas und einem inoperablen Tumor ist bis heute nicht eindeutig definiert. Mit immer weiter zunehmenden technischen Möglichkeiten werden auch die Möglichkeiten der operativen Therapie erweitert. Ausgiebige Gefäßresektionen und -rekonstruktionen sowie die Resektion von Lebermetastasen sind heutzutage technisch sicher durchführbar⁴².

1.7.2.1 Palliative Chemotherapie

Die Therapie sollte im Hinblick auf Lebenszeit und Lebensqualität des Patienten unverzüglich nach Diagnosestellung begonnen werden. In der palliativen Therapie hat sich die primäre Chemotherapie mit Gemcitabin etabliert. Die geringe Toxizität, die Verminderung der tumorbegleitenden Symptome und der Überlebensvorteil von Gemcitabin im Vergleich zu einer Radiochemotherapie waren wesentliche Faktoren, auf deren Basis Gemcitabin heutzutage als Standardtherapie des Adenokarzinoms des Pankreas etabliert wurde^{34,43,44}. Die heutige Studienlage zeigt vergleichbare Überlebensergebnisse für Gemcitabin und 5-FU, dennoch wird häufig Gemcitabin aufgrund der niedrigeren Toxizität und des geringeren Nebenwirkungsprofils vorgezogen⁴⁵.

Trotz der Verlängerung des Überlebens durch Gemcitabin ist die Prognose des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Pankreas schlecht. Auch die Kombination von Gemcitabin mit weiteren Zytostatika wie beispielsweise 5-FU, Irinotecan oder platinhaltigen Zytostatika wie z.B. Cisplatin, die in großen Studien gegen den Standard der Gemcitabin Monotherapie getestet wurden, zeigten zunächst keinen signifikanten Vorteil, sodass der Therapiestandard lange bestehen blieb^{46,47}. Eine kombinierte Radiochemotherapie konnte keinen signifikanten Vorteil gegenüber einer Monochemotherapie zeigen⁴⁸. In nachfolgenden Studien jedoch konnte ein signifikanter Überlebensvorteil von Nab-Paclitaxel mit Gemcitabin im Gegensatz zu Gemcitabin mono beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom gezeigt werden. Auch die schwerwiegenderen Nebenwirkungen der Kombinationstherapie, v.a. neuropathische Beschwerden, waren innerhalb von 29 Tagen rückläufig⁴⁹. Nach der Studie von Conroy et al. hielt FOLFIRINOX Einzug in die Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms⁵⁰. Die Kombinationstherapie mit Oxaliplatin, Irinotecan,

Fluorouracil und Leucovorin führte zu signifikant längeren Überlebensraten von 11,1 Monaten im Gegensatz zu 6,8 Monaten mit Gemcitabin mono. Auch war FOLFIRINOX im Hinblick auf das mediane progressionsfreie Überleben von 6,4 zu 3,3 Monaten bei Gemcitabin mono überlegen. Nicht zu vernachlässigen war allerdings das hohe Toxizitätsprofil, wodurch FOLFIRINOX in erster Linie bei Patienten mit einem guten Performance Status [ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 oder 1] empfohlen wird⁵⁰.

1.7.2.2 Palliative interventionelle und chirurgische Therapie

Die Hauptziele der palliativen, interventionellen bzw. chirurgischen Therapie stellen die Reduktion der klinischen Symptomatik, die Reduktion des Krankenhausaufenthaltes und die Schmerztherapie dar. Die Vermeidung von Verschlussikterus, Magenausgangsstenosen mit Nausea und Emesis sowie Pruritus stellen Ansatzpunkte der interventionellen und chirurgisch palliativen Therapie dar. Ein Ikterus findet sich bei ca. 70 % der Patienten, welche unter einem Pankreaskopfkarcinom leiden, und sollte behandelt werden, um eine Cholangitis mit konsekutivem Leberversagen zu verhindern⁴¹. Die Therapie des Gallengangverschlusses bei Patienten mit einem Pankreaskopfkarcinom erfolgt primär endoskopisch. Die Entwicklung und Einführung endoskopischer Methoden gegen einen obstruktionsbedingten Ikterus beim Pankreaskopfkarcinom reichen von einer Papillotomie bis zur Platzierung von intraduktalen Stents, die heutzutage zur Standardtherapie bei Patienten mit nicht resezierbarem Pankreaskarcinom gehören. Allerdings konnte gezeigt werden, dass rezidivierende Ikterusepisoden und späte Magenausgangsstenosen häufiger bei Patienten mit Stentversorgung als nach chirurgischer Therapie auftreten⁵¹.

Eine chirurgische Option in der palliativen Situation stellt die Anlage einer biliodigestiven Anastomose im Sinne einer Hepaticojejunostomie dar. Bei manifester Magenausgangsstenose kann die Anlage einer palliativen Gastroenterostomie erwogen werden. Für gewöhnlich stellt dies eine technisch überschaubare operative Prozedur dar. Auch die Möglichkeit eines kombinierten biliären Bypasses und Magenbypasses kann individuell diskutiert werden⁴¹.

1.7.2.2.1 Gastroenterostomie

Die Indikation zur Gastroenterostomie wird bei einer Tumorkompression am Magenausgang gestellt. Durch die Anlage eines Bypasses zwischen Magen und Dünndarm unter Umgehung des Duodenums kann die Magenpassage wieder hergestellt werden. Hierzu wird die obere Jejunalschlinge seitlich an den Magen genäht. Je nach Annahmestelle des Jejunums an den Magen wird eine vordere Gastroenterostomie (vordere Magenwand) von einer hinteren Gastroenterostomie (hintere Magenwand) unterschieden.

1.7.2.2.2 Biliodigestive Anastomose

Bei fortgeschrittenen Pankreaskopftumoren kann es durch die Kompression des Tumors zu einem Verschlussikterus kommen. Als chirurgische Therapieoption besteht in einem solchen Fall die Anlage einer biliodigestiven Anastomose in Form einer Hepaticojejunostomie. Hierbei wird der distale, stenosierte Gallengang reseziert und eine nach Y-Roux ausgeschaltete Jejunumschlinge wird in einer End-zu-Seit- oder Seit-zu-Seit-Anastomose mit dem proximalen Gallengangsstumpf verbunden.

Trotz allem stellt derzeit die endoskopische Stentversorgung den Goldstandard in der palliativen Therapie eines Obstruktionsikterus durch Adenokarzinome des Pankreaskopfes dar. Allerdings wird bei Problemen während der endoskopischen Therapie, wie bei rezidivierender Cholangitis oder auch unüberwindbarer Tumormasse, eine primäre operative Therapie empfohlen ⁴¹. Im klinischen Alltag wird auch heutzutage noch die Indikation für eine chirurgische palliative Therapie im fortgeschrittenen Tumorstadium gestellt. Es stellt sich somit die Frage, inwiefern Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Tumor möglicherweise von einer primären palliativen Resektion des Tumors im Sinne einer lokalen Tumormassenreduktion profitieren.

1.8 Prognose und Prognosefaktoren

Das duktales Adenokarzinom stellt mit 95 % den größten Teil der exokrinen Pankreaskarzinome dar und ist die vierthäufigste (♂) bzw. sechsthäufigste (♀) tumorassoziierte Todesursache in westlichen Ländern. Es hat die schlechteste

Prognose aller Krebserkrankungen ².

Das mediane Überleben nach palliativer Chemotherapie mit Gemcitabin beträgt ca. fünf bis acht Monate ^{44,52}. Insgesamt weist die Mehrheit der Patienten eine 5-Jahresüberlebensrate von ca. 3-4 % auf, wobei Patienten mit einem auf das Pankreas beschränkten Tumor und einem Durchmesser von weniger als 3 cm eine bessere Prognose aufweisen ²⁹.

Auch von Langzeitüberlebenden (5-JÜR und 10-JÜR) nach Erstdiagnose eines Adenokarzinoms des Pankreas wird vereinzelt berichtet, wobei selbst neun Jahre nach Diagnosestellung noch Tumorrezidive beschrieben werden ^{53,54}.

Unter den Prognosefaktoren wird die vollständige radikale Resektion (R0) des Tumors als wichtigster Faktor für das Langzeitüberleben betrachtet. In einer Meta-Analyse wurde gezeigt, dass Patienten mit einer R0-Resektion einen signifikanten Überlebensvorteil haben. Das mediane Überleben der R1-resezierten Patienten betrug 10,3 Monate, das mediane Überleben der R0-resezierten Patienten 20,3 Monate ^{55,56}.

Weitere wichtige Prognosefaktoren sind das Tumorstadium nach der TNM-Klassifikation sowie das Tumorgrading (G1-G3). Die Prognose verbessert sich, je niedriger das TNM-Stadium und je besser der histologische Differenzierungsgrad ist. Das Vorliegen einer Perineuralscheideninfiltration bzw. einer Tumorinfiltration von Viszeralgefäßen gilt als negativer prognostischer Faktor ^{55,57}.

Der intraoperative Blutverlust und die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate hat ebenfalls einen negativen Einfluss auf das Langzeitüberleben ⁵⁵.

Ein erhöhter Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) sowie eine prä- oder postoperative Thrombozytose wurden mit einer schlechteren Prognose assoziiert ⁵⁵.

Der postoperative Krankenhausaufenthalt und die postoperativen Komplikationen stellen einen weiteren wichtigen Prognosefaktor dar. Wesentliche postoperative Komplikationen sind das Ausbilden einer Pankreasfistel, eine Nachblutung oder Wundheilungsstörungen. Es konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von postoperativen Komplikationen signifikant mit einem reduzierten Langzeitüberleben korreliert ^{55,56}. Der durch eine verlängerte postoperative Krankenhausbehandlung und Krankenhausverweildauer verzögerte Beginn einer erforderlichen adjuvanten Nachbehandlung ist ein negativer prognostischer Faktor hinsichtlich Langzeitüberlebens ^{34,56}.

1.9 Zielsetzung und Fragestellung

Die Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms erfolgt bei vielen Patienten häufig erst bei bereits fortgeschrittenem Tumorstadium. Bei lokal nicht fortgeschrittenem, nicht metastasiertem Tumorbefund wird eine primäre chirurgische Therapie mit anschließender Chemotherapie empfohlen. Bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom wird eine palliative Chemotherapie empfohlen. Dennoch kann bei diesen Patienten im weiteren Krankheitsverlauf ein operativer Eingriff aufgrund von lokalen Komplikationen wie Verschlussikterus und/oder einer Magenausgangsstenose notwendig werden. Im Kontext zunehmender chirurgischer Expertise stellt sich die Frage, inwiefern auch Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorbefund von einer primär palliativ intendierten Resektion des Primärtumors im Sinne einer Tumormassenreduktion mit anschließender Gemcitabin-basierter Chemotherapie profitieren. In einer Matched-Pair-Analyse wurde eine Gruppe mit palliativer Pankreasresektion und konsekutiver Gemcitabintherapie mit einer zweiten Patientengruppe verglichen, die primär mit einer Gemcitabin-basierten Chemotherapie behandelt wurde. Die beiden Gruppen wurden hinsichtlich des operativen Verlaufes und des Langzeitverlaufes untersucht.

In dieser Arbeit soll folgende Fragestellung bearbeitet werden:

1.) Primäres Studienziel:

Gibt es einen signifikanten Unterschied bezüglich der Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumorbefund, bei denen eine primäre palliative Tumorresektion mit anschließender Gemcitabin-basierter Chemotherapie durchgeführt wurde, im Vergleich zu Patienten, bei denen bei vergleichweisem Befund eine primäre Gemcitabin-basierte palliative Chemotherapie durchgeführt wurde?

Sekundäre Studienziele:

- 2.) Geht im Kontext der gesteigerten Expertise von Chirurgie, Anästhesie und Intensivmedizin eine Operation bei fortgeschrittenem Tumorbefund mit einem gesteigerten operativen Risiko einher?
- 3.) Untersuchung von Aspekten beider Therapieansätze in Bezug auf den weiteren klinischen Verlauf und die Lebensqualität mit der Frage: Inwiefern besteht die

Notwendigkeit zu einer späteren palliativen, endoskopischen bzw. chirurgischen Therapie bei Verschlussikterus oder Magenausgangsstenosen nach primär chirurgischem bzw. primär chemotherapeutischem Therapieansatz?

- 4.) Lässt sich in Bezug auf weitere Therapierichtlinien eines der beiden Verfahren favorisieren?
- 5.) Lassen sich Prognose- bzw. Risikofaktoren identifizieren, anhand derer die Therapieentscheidung bei fortgeschrittenem Adenokarzinom des Pankreas getroffen werden kann?

2 Material und Methoden

An der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurde 2002 unter der Leitung von Univ. Prof. Dr. med. Neuhaus und Univ. Prof. Dr. med. Langrehr eine offene, prospektive, randomisierte Studie („Palliative pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion mit postoperativer Chemotherapie versus primäre Chemotherapie bei fortgeschrittenem Pankreaskopfkarzinom“) initiiert, die im weiteren Verlauf bei nur eingeschränkter Patientenrekrutierung nicht abgeschlossen werden konnte. Es wurde daher der Entschluss zum Design einer retrospektiv angelegten Studie mit gleichem Schwerpunkt gefasst.

2.1 Patienten

In dieser retrospektiven, klinischen Studie wurden zwei Gruppen von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom in Bezug auf Morbidität, Mortalität und Langzeitverlauf verglichen, von denen jeweils die erste Gruppe eine primäre Pankreasresektion mit nachfolgender Gemcitabin-basierter Chemotherapie erhielt und die zweite Gruppe eine alleinige, primäre Gemcitabin-basierte Chemotherapie erhielt. Als Grundlage hierfür diente eine prospektiv angelegte Microsoft Access Datenbank der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin sowie Daten, die mittels einer Datenbank bzw. Patientenakten der Medizinischen Klinik der Charité mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie erhoben wurden.

2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Das Patientenkollektiv wurde zunächst anhand von Matched-Pair-Kriterien geordnet. Die Kriterien zur Zusammenführung eines Matched-Pairs wurden definiert als Diagnose, Geschlecht, Alter, BMI und prätherapeutischer Performance Status anhand des Karnofsky-Index, so dass aus beiden Patientengruppen jeweils 45 Personen zu 45 Paaren im Sinne einer retrospektiven Matched-Pair-Analyse ausgewählt wurden, um vergleichbare, repräsentative Gruppen zu bilden.

Bei allen Patienten lag ein histologisch gesichertes duktales Adenokarzinom des Pankreas vor.

2.2.1 Chirurgisches Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Arbeit wurden im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2008 insgesamt 45 Patienten mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin identifiziert, welche nach entsprechender interdisziplinärer Konferenz und ausführlicher Aufklärung der Patienten bei lokal fortgeschrittenem Tumorbefund eine primäre, palliative Tumorsektion erhielten und anschließend mit einer Gemcitabin-basierten Chemotherapie behandelt wurden. Diese Gruppe wird im Folgenden als Operation + Gemcitabin-basierte Chemotherapie Gruppe (OP+Gem Gruppe) bezeichnet.

Zur Gruppe der palliativen Pankreasresektionen bei fortgeschrittenem Pankreasadenokarzinom wurden alle Patienten zusammengefasst, die mit makroskopisch positivem Resektionsrand operiert wurden (R2-Status) und/oder bei denen zum Zeitpunkt der Operation Metastasen im Sinne einer Oligometastasierung in der Leber oder am Peritoneum vorlagen (M1-Status).

Von den chirurgisch therapierten Patienten erhielten 38 Patienten eine Pankreaskopfresektion. Hiervon wurde bei 30 Patienten eine pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie (PPPD) und bei acht Patienten eine Kausch-Whipple Operation durchgeführt. Sieben Patienten erhielten eine totale Pankreatektomie. Bei allen Patienten wurde eine standardisierte Lymphadenektomie durchgeführt.

Alle Pankreasoperationen wurden von erfahrenen Viszeralchirurgen mit einer Expertise von > 25 Pankreasresektionen pro Jahr durchgeführt.

Ein Patient verstarb postoperativ bei einer Anastomoseninsuffizienz und Blutung. Die verbliebenen 44 der 45 Patienten des chirurgischen Patientenkollektivs erhielten postoperativ eine konsekutive Gemcitabin-basierte Chemotherapie.

Von diesen 44 Patienten beendeten 13 ihre Behandlung an unserem Tumorzentrum und konnten dadurch detailliert bezüglich ihrer Lebensqualität analysiert werden. Hierzu berücksichtigten wir die Notwendigkeit weiterer invasiver Eingriffe in Form von endoskopischen oder chirurgischen Interventionen, die aufgrund tumorbegleitender Symptome wie beispielsweise Verschlussikterus oder Magenausgangsstenose indiziert waren.

2.2.2 Präoperative und intraoperative Evaluation

Die präoperative Evaluation der Resektabilität basierte auf bildgebenden Verfahren wie CT und/oder MRT. Anhand der radiologischen Befunde wurden folgende Tumorausdehnungen als nicht resektabel eingestuft:

Die Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior aufgrund der erhöhten perioperativen Morbidität und Mortalität. Hierbei sollte keine Infiltration der Gefäße > 180° vorliegen.

Die Infiltration der großen venösen Gefäße wie die V. portae, V. mesenterica superior und die V. lienalis wurde nicht als Kontraindikation für eine Resektion gewertet.

Sowohl Patienten mit *borderline* resezierbaren Tumormanifestationen als auch Patienten mit resektabel erscheinenden lokalen Tumormanifestationen in Kombination mit Lebermetastasen wurden für die palliative Operation vorgesehen. Bei Patienten, bei denen ein lokaler resektabler Tumorbefund bestand, wurde ein individueller Risikoscore für die Operation anhand von Performance Status (Karnofsky-Index), Alter, Vorerkrankungen und abdominalen Voroperationen erstellt.

Alle Patienten wurden präoperativ über die Behandlungsoptionen und sowohl über die chirurgischen als auch über die onkologischen Risiken einer nicht-kurativen Resektion aufgeklärt. Die Entscheidung, ob eine nicht-kurative Resektion durchgeführt werden sollte, wurde vom Operateur mit Konsultation des Onkologen und auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten getroffen.

2.2.3 Onkologisches Patientenkollektiv

Analog zum chirurgischen Patientenkollektiv wurden aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum 45 von 541 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreasadenokarzinom identifiziert, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2008 eine primäre, Gemcitabin-basierte palliative Chemotherapie durchgeführt wurde. Diese Gruppe wird im Folgenden als Gemcitabin-basierte Chemotherapie Gruppe (Gem Gruppe) bezeichnet. Die Behandlung aller Patienten aus der Gem Gruppe wurde an unserem Tumorzentrum initiiert. Jedoch führten 11 dieser Patienten ihre weitere onkologische Behandlung heimatnah in einem Krankenhaus bzw. einer onkologischen Praxis durch. Es konnten daher bei insgesamt 34 Patienten die Daten zu weiteren endoskopischen und chirurgischen Behandlungen

während der palliativen Chemotherapie erhoben werden.

2.3 Gemcitabin

Alle Patienten, die in die Gem Gruppe gematched wurden, erhielten eine Gemcitabin-basierte Chemotherapie. Bei Gemcitabin (2', 2'-Difluordesoxycytidin, dFdC) handelt es sich um ein 1996 durch die *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassenes Nukleosidanalogen, welches standardmäßig im Rahmen der adjuvanten und palliativen Chemotherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms verwendet wird³³.

2.3.1 Wirkmechanismus von Gemcitabin

Gemcitabin (Difluordesoxycytidin, dFdC) ist ein Pyrimidin-Antimetabolit, der dem natürlichen Nukleosid Desoxycytidin ähnelt, aber zwei Fluoratome in der C2-Position des Desoxyribosezuckers enthält. Gemcitabin ist zudem ein fluoriertes Cytarabinanalogon, welches durch Desoxycytidinkinase in der Zelle zu Gemcitabinmonophosphat- (dFdCMP), Gemcitabindiphosphat- (dFdCDP) und Gemcitabintriphosphatformen (dFdCTP) aktiviert wird. Diese wirken wachstumshemmend, indem sie die DNA-Synthese beenden, denn Gemcitabintriphosphat wird als falsches Nukleosid in die DNA eingebaut. Hierzu konkurriert es kompetitiv mit Desoxycytidintriphosphat (dCTP). Nachdem Gemcitabintriphosphat in die DNA eingebaut wird, folgt der Einbau eines weiteren Desoxycytidins, sodass Reparaturenzyme wie Exonukleasen das falsche Nukleosid nicht erkennen können. Danach kommt es zum DNA-Kettenabbruch. Die DNA-Synthesehemmung wird verstärkt, indem Gemcitabindiphosphat die Ribonukleotidreduktase hemmt, welche die Synthese der Desoxyribonukleotide katalysiert und zudem die CTP-Synthase hemmt. Diese Mechanismen verstärken die intrazelluläre Anreicherung von Gemcitabin, sodass es zu einem vermehrten Einbau von Gemcitabintriphosphat (dFdCTP) in die DNA kommt. Dadurch, dass dCTP fehlt, vermindert sich der negative Feedback-Mechanismus auf die Aktivität der Desoxycytidinkinase, sodass Gemcitabin vermehrt zum Monophosphat konvertiert wird und die Wirkung von Gemcitabin weiter steigt. Da die dCMP-Deaminase, welche Gemcitabin katabolisiert, ebenfalls durch negativen Feedback-Mechanismus gehemmt wird, bleibt dFdCTP länger in der Zelle. Zudem wird Gemcitabintriphosphat zu einem geringen Teil in die RNA eingebaut⁵⁸⁻⁶¹.

2.3.2 Metabolisierung von Gemcitabin

Die intrazelluläre Halbwertszeit der Gemcitabinformen beträgt wenige Stunden.

Gemcitabin wird fast vollständig in Leber, Niere, Blut und anderen Geweben zum inaktiven 2' Deoxy-2', 2'-difluorouridin (dFdU) metabolisiert, welches über den Urin ausgeschieden wird. Dosisbegrenzend ist die Myelosuppression und dabei in erster Linie die Neutropenie. Zu weiteren bekannten Nebenwirkungen gehören Nausea, Emesis, Diarrhoe, Proteinurie, Hämaturie, Stomatitis, Transaminasenerhöhung, periphere Ödeme, allergische Exantheme, grippeähnliche Beschwerden, Bronchospasmen und Alopezie^{44,62}.

2.4 Datenerhebung

Alle Daten der am Pankreas operierten Patienten der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, wurden in einer von uns erstellten Datenbank eingegeben. Bei dieser Datenbank handelt es sich um eine Access-Datenbank (Microsoft Office Access 2007, Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim).

Bei den 45 identifizierten Patienten des chirurgischen Patientenkollektivs wurden die Patientenakten angefordert und retrospektiv Arztbriefe, Anamnesedaten, Laborwerte, Diagnostikmethoden, Anästhesieprotokolle, Operationsberichte, Pathologiebefunde und der aktuelle Patientenstatus aufgenommen. Der weitere ambulante postoperative Verlauf wurde durch Kontaktaufnahme mit den weiterbehandelnden Ärzten erhoben.

Ebenso wurden die Daten von Patienten mit der gleichen Diagnose aus einer Datenbank bzw. den Krankenakten der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, erhoben und mit den entsprechenden Patienten aus dem chirurgischen Patientenkollektiv anhand von Alter, Geschlecht, Diagnose, Body Mass Index (BMI) und Performance Status „gematched“.

Die Datenmaske der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, ist in Tabelle 7 bis 9 mit den wichtigsten Auswahlkriterien aufgeführt.

Tabelle 7: Datenmaske für präoperative Daten

Präoperative Daten	
Patient	Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Alter am OP-Tag, Aufnahme- und Entlassungsdatum
Anamnese	Positive Familienanamnese, Nikotin, Alkohol
Vorerkrankungen	Diabetes mellitus, Pankreatitis, Cholezystolithiasis, Kardiale Vorerkrankung, Pulmonale Vorerkrankung, Malignome, Hypertonus, andere Vorerkrankungen
Voroperationen	Operation, Jahr, Voroperation am Pankreas
Klinische Befunde	Allgemeinzustand, Ernährungszustand, Gewicht, Größe, BMI
Präoperative Symptome	Gewichtsverlust, Leistungsknick, Ikterus, Völle-/Druckgefühl im Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, subfebrile Temperaturen, Anämie, Pruritus
Bildgebung	CT, MRT, MRCP, ERCP, Endosonographie, FDG-PET
Vorbehandlung	ERCP, Papillotomie, Stent, PTCD
Präoperatives Labor	Bilirubin gesamt, AST, ALT, AP, GGT, TPZ, Amylase, Lipase, Hb, Leukozyten, CRP, Albumin, Kreatinin Tumormarker: CEA, AFP, CA 125, CA 19-9, CA 15-3

Tabelle 8: Datenmaske für intraoperative Daten

Intraoperative Daten	
OP Details	OP-Datum, OP-Dauer in Minuten, Operateur, intraoperativer Blutverlust, intraoperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) und Fresh Frozen Plasma (FFP), intraoperative Antibiotikaphylaxe, Frage nach Probelaparotomie
Operation	Totale Pankreatektomie, partielle Duodenopankreatektomie (Kausch-Whipple), Pylorus-erhaltende Pankreatikoduodenektomie (PPPD nach Traverso-Longmire), Pankreaslinksresektion
Organresektionen	Leberteilresektion, Colonteilresektion, Splenektomie, Resektion der V. portae, Resektion der A. mesenterica superior
Anastomose	Gastroenterostomie, Pankreatikojejunostomie, Pankreatikogastrostomie, biliodigestive Anastomose (Hepatiko-/Choledochojejunostomie), Naht der Pankreasanastomose (Gang-Mukosa nach Warren/Catell; Matratzennaht nach Neuhaus, Einzelknopfnah)
Intraoperative Komplikationen	Blutung, Verletzung von Nachbarorganen, Hypotonie, Schock, Herzrhythmusstörung, Asystolie, Herzinfarkt, Lungenembolie, Exitus

Tabelle 9: Datenmaske für postoperative Daten

Postoperative Daten	
Postoperative chirurgische Komplikationen	Anastomoseninsuffizienz, Pankreasfistel, Nachblutung, Ileus, Abszess, Peritonitis, Pankreatitis, sekundäre Wundheilung, Magenentleerungsstörung, Chylusfistel, subhepatischer Flüssigkeitsverhalt, Revisionsoperationen, perioperative Letalität während des Primärkrankenhausaufenthaltes
Postoperative allgemeine Komplikationen	Herzrhythmusstörung, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, pulmonale Insuffizienz, Pneumonie, Lungenarterienembolie, Pleuraerguss, Thrombose, Apoplex, Durchgangssyndrom, Harnwegsinfekt, Niereninsuffizienz, Multiorganversagen, andere
Postoperativer Aufenthalt	Postoperatives Labor (postoperativer Tag 1, 3, 5 und 12), Drainagen (Pankreasdrainage, Gallengangsdrainage, Schlingendrainage) und ihre Fördermengen mit Lipase-/Bilirubingehalt, Anzahl der Tage auf der Intensivstation
Pathologie	Histologie, Lymphangiosis carcinomatosa, Pankreatolithiasis, UICC-Stadium (I-IV), Tumorformel (TNM-Klassifikation), Tumorgrading (G1-G4), Radikalität (R0-R2), Gefäßinfiltration (V), Tumordurchmesser, Tumorlokalisation
Onkologie	Neoadjuvante Therapie (Art, Dauer), Adjuvante Therapie (Art, Dauer)
Follow-Up	Letztes Lebenszeichen, Todesdatum, Todesursache

2.5 Definitionen

Nikotinabusus: Als Nikotinabusus wurde ein regelmäßiger Nikotinkonsum festgelegt, welcher aktuell oder in der Vorgeschichte stattgefunden hatte.

Alkoholmissbrauch: Ein chronisch übermäßiger Konsum von Alkohol, der bei Frauen > 20 g/d und bei Männern > 60 g/d beträgt.

Allgemeinzustand: Der Allgemeinzustand wurde mittels Karnofsky-Index bestimmt, der aussagekräftig für den Leistungsindex des Patienten ist (siehe Tabelle 10).

Bei einem Karnofsky-Index > 80 %, wurde der Allgemeinzustand als „gut“ definiert.

Tabelle 10: Karnofsky-Index ⁶³

100 %	Normalzustand, keine Beschwerden, keine Symptome einer Erkrankung
90 %	Minimale Krankheitssymptome vorhanden
80 %	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung möglich, Symptome der Erkrankung vorhanden
70 %	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich alleine versorgen
60 %	Gelegentliche fremde Hilfe nötig, kann die meisten Versorgungen vornehmen
50 %	Krankenpflegerische und ärztliche Hilfe nötig, nicht dauernd bettlägerig
40 %	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
30 %	Schwerkrank, Krankenhauspflege notwendig
20 %	Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
10 %	Moribund, Krankheit schreitet schnell fort
0 %	Tod

Ernährungszustand: Der Ernährungszustand wurde mittels Body-Mass-Index (BMI) festgelegt, welcher bei 19–25 kg/m² im Normbereich liegt.

Anämie: Von einer Anämie sprachen wir ab einem Hb-Wert von < 12,0 g/dl sowohl bei einer Frau als auch bei einem Mann.

Gewichtsverlust: Ein Gewichtsverlust wurde als Verlust von 10 % des Körpergewichts über einen Zeitraum von sechs Monaten definiert.

Perioperative Letalität: Ein Versterben des Patienten intra- oder postoperativ während des primären Krankenhausaufenthaltes wurde als perioperative Letalität definiert.

Postoperative Morbidität: Die postoperative Morbidität wurde anhand der Clavien Klassifikation definiert ⁶⁴.

Pankreasfistel: Die Diagnose einer Pankreasfistel wurde anhand der Kriterien und

Konsensusdefinition der *International Study Group of Pancreatic fistula* (ISGPF) festgelegt. Grad A-, B- und C-Fisteln wurden als Pankreasfisteln gewertet⁶⁵. Das Vorliegen von Pankreasfisteln wird bis zum 4. und 5. postoperativen Tag über ein trübes Easy-Flow Sekret definiert. Da Fisteln je nach Lokalisation unterschiedliche Mengen an Sekret fördern, wurde keine genaue Sekretmenge definiert, die überschritten werden musste, um die Diagnose zu sichern. Die Lipasewerte aus der Drainageflüssigkeit wurden in unserer Datenbank bei allen Patienten erhoben, jedoch waren die Angaben zu den Amylasewerten lückenhaft. Wir modifizierten die ISGPF Definitionen und nutzten das Vorliegen von Amylase- oder Lipasewerten in den Drainagen als Anhalt für die Existenz einer Pankreasfistel⁶⁵. Blutungen nach Pankreatektomie und Magenentleerungsstörungen wurden ebenfalls basierend auf den ISGPF Definitionen klassifiziert^{66,67}.

2.6 Datenanalyse und Statistik

2.6.1 Allgemeines

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe des Programmes IBM SPSS Statistics 19.0 (SPSS Software GmbH, München, Deutschland) erfasst und analysiert. Ergänzend wurde das Programm R core team (R 3.01, 2012, Wien, Österreich) mit dem Software Paket CMPSK und Microsoft Excel (14.1.0, 2011) benutzt.

Das Signifikanzniveau betrug für alle inferenzstatistischen Tests 5 % ($\alpha = 0,05$). Dementsprechend wurde im Falle eines p-Wertes $< 0,05$ statistische Signifikanz angenommen und die Nullhypothese (z.B. „kein Effekt“) verworfen.

Fehlende Werte (*missing values*) wurden nicht ersetzt oder imputiert. Die Analysen beziehen sich demnach jeweils auf vorhandene Angaben.

2.6.2 Deskriptive Statistik

Die deskriptive Analyse der metrisch-skalierten Variablen stellt das arithmetische Mittel, die Standardabweichung, den Median – also den Wert, der die geordnete Liste aller Ausprägungen der Stichprobe exakt in der Mitte teilt, sowie das Minimum und das Maximum dar.

2.6.3 Unterschiede zwischen Gruppen

Die inferenzstatistische Testung auf Unterschiede zwischen den Experimentalgruppen OP+Gem und Gem hinsichtlich der Verteilung eines dichotomen (kategorialen) Merkmals erfolgte bei ausreichender Stichprobengröße mittels Chi-Quadrat-Test⁶⁸ oder alternativ mit dem Exakten Test nach Fischer⁶⁹.

Für den Gruppenvergleich von metrischen (kontinuierlichen) Variablen wurde auf den Student's t-Test⁷⁰ oder den Mann-Whitney-U-Test⁷¹ zurückgegriffen. Der t-Test gilt als gängigstes Verfahren zur inferenzstatistischen Analyse von Mittelwertunterschieden zwischen zwei Gruppen. Eine der zentralen Annahmen des Tests ist die Annahme der Normalverteilung des Merkmals. Insbesondere bei kleinem Stichprobenumfang ist diese Annahme jedoch häufig verletzt. Der "Shapiro-Wilk Normality Test" wurde daher verwendet, um die Normalitätsannahme zu testen⁷². Ist die Normalverteilungsannahme verletzt, kann auf sogenannte "nicht-parametrische Testverfahren" zurückgegriffen werden, welchen in der Regel deutlich geringere Annahmen über die Eigenschaften der Datengrundlage zugrunde liegen. Für einen Zwei-Gruppen-Vergleich stellen der Mann-Whitney-U-Test (auch Wilcoxon-Test) und der Median-Test die gängigsten nicht-parametrischen Testverfahren dar. Für die vorliegende Arbeit wurde in diesen Fällen auf den Mann-Whitney-U-Test zurückgegriffen.

Für ausgewählte Analysen wurden darüber hinaus Forest Plots erstellt. Diese bilden den Mittelwert (bzw. einen vergleichbaren Punktschätzer) und das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall ab. Ein Vergleich zweier Forest Plots ermöglicht daher gleichzeitig auch einen inferenzstatistischen Test hinsichtlich des Unterschiedes zweier Mittelwerte oder Anteile.

2.6.4 Überlebenszeitanalyse

In vielen medizinischen Untersuchungen ist eine der zentralen Zielgrößen die Zeit, beispielsweise in Tagen oder Jahren, bis zum Eintreten eines definierten Ereignisses. In der vorliegenden Studie repräsentiert der Tod eines Patienten das interessierende Ereignis. Die Überlebenszeitanalyse, auch „Ereignisanalyse“ oder *Survival Analysis*, stellt das gängigste inferenzstatistische Verfahren zur Untersuchung dieser Art von Forschungsfragen dar. Das Verfahren erlaubt dabei sowohl die grafische Untersuchung von Überlebensraten über die Zeit als auch die Untersuchung von potentiellen

Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit.

Innerhalb der Überlebenszeitanalyse wurde in dieser Arbeit auf den Kaplan-Meier-Schätzer, auch Produkt-Limit-Schätzer, zurückgegriffen ⁷³. Geschätzt wird die sogenannte Überlebensfunktion, auch *survival function*, von der für jeden (Mess-) Zeitpunkt die Überlebenswahrscheinlichkeit abgeleitet werden kann. Der Kaplan-Meier-Schätzer der Überlebensfunktion schätzt damit die Wahrscheinlichkeit des Nicht-Eintretens eines konkreten Ereignisses und ist definiert als ⁷⁴:

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i \leq t} \frac{n_i - d_i}{n_i}$$

mit

n_i : Anzahl der Einheiten zum Zeitpunkt t_i

d_i : Anzahl der Einheiten mit Eintreten des Ereignisses

und

$$\hat{S}(t) = 1 \text{ wenn } t < t_1$$

Diese Wahrscheinlichkeit des Nicht-Eintretens eines oder mehrerer Ereignisse über die Zeit kann in Kaplan-Meier-Kurven grafisch dargestellt werden. Der Vergleich von Kaplan-Meier-Kurven zwischen mehreren Gruppen bietet damit eine simple und intuitive Möglichkeit der Visualisierung und Analyse von Verlaufsunterschieden.

Zur Quantifizierung von Unterschieden in der Überlebenszeit zwischen verschiedenen Gruppen wurde die mediane Überlebenszeit verwendet. Die mediane Überlebenszeit gibt dabei den Zeitpunkt z.B. in Monaten an, zu dem genau 50 % der Patienten einer jeweiligen Gruppe gestorben sind, respektive noch leben.

Inwieweit ein Ereignis, z.B. Tod eines Patienten, in verschiedenen Gruppen signifikant häufiger bzw. früher auftritt, kann für kategoriale Variablen auf Basis des Log-Rank Tests geprüft werden ⁷⁵. Beim Log-Rank-Test handelt es sich um ein nicht-

parametrisches Testverfahren. Getestet wird die Nullhypothese: "Es gibt zu keinem (Mess-) Zeitpunkt einen Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Ereignisses zwischen zwei oder mehreren Gruppen". Der Test beruht dabei auf einem Vergleich der Anzahl der tatsächlich eingetretenen Ereignisse in den Gruppen mit der Anzahl der zu erwartenden Ereignisse in den Gruppen, falls es keinen Unterschied zwischen den Gruppen gibt. Die Teststatistik folgt dabei einer Chi-Quadrat-Verteilung (χ^2 -Verteilung).

Für die Untersuchung des Einflusses von metrisch skalierten Variablen wurde auf die Cox-Regression zurückgegriffen ⁷⁶. Die Cox-Regression erlaubt außerdem auch die gleichzeitige Untersuchung mehrerer Einflussfaktoren (Variablen) auf die Überlebenszeit.

Als weitere zentrale Zielgröße bzw. Teststatistik der Überlebenszeitanalyse wurde das Hazard bzw. das Hazard Ratio berechnet. Letzteres gibt an, um wie viel die Sterberate in einer Gruppe von Patienten höher ist als in einer anderen Gruppe von Patienten.

3 Ergebnisse

3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

In beiden Gruppen befanden sich jeweils 45 Patienten, hiervon jeweils 26 Männer und 19 Frauen entsprechend einer Geschlechterverteilung von 58 % (männlich) zu 42 % (weiblich).

Das mittlere Durchschnittsalter in beiden Gruppen betrug 60,8 Jahre, wobei das Durchschnittsalter in der OP+Gem Gruppe 59,7 (Median 60) Jahre betrug. Der jüngste Patient in der OP+Gem Gruppe war 31 Jahre alt und der älteste Patient 83 Jahre alt. In der Gem Gruppe betrug das Durchschnittsalter 62,0 (Median 64) Jahre. Die Altersverteilung lag in dieser Gruppe bei 39 bis 83 Jahren.

Die Verteilung der Patienten in verschiedene Altersgruppen kann Abbildung 3 (OP+Gem Gruppe) und Abbildung 4 (Gem Gruppe) entnommen werden. Im direkten Vergleich der Verteilungen spiegelt sich das leicht höhere Durchschnittsalter der Gem Gruppe in der stärkeren Besetzung der höheren Altersklassen ab 66 Jahren wider.

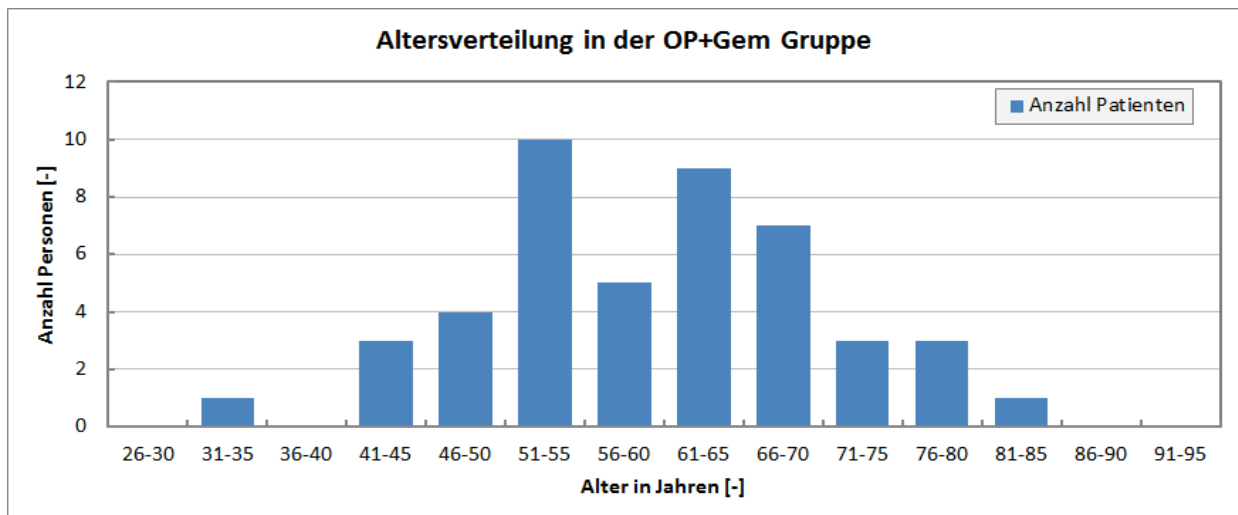


Abbildung 3: Altersverteilung in der OP+Gem Gruppe

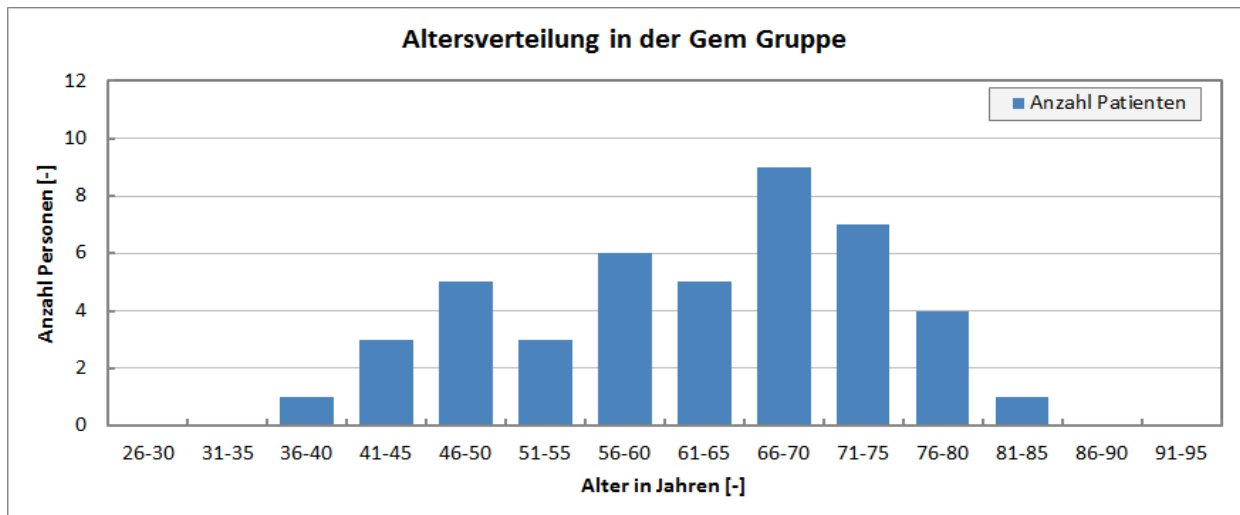


Abbildung 4: Altersverteilung in der Gem Gruppe

3.2 Daten vor Behandlungsbeginn (Operation, Chemotherapie)

3.2.1 Allgemein- und Ernährungszustand, Karnofsky-Index

Zur Bewertung des Allgemeinzustandes der Patienten wurde der Karnofsky-Index genutzt. Die Höhe des Karnofsky-Index lag in beiden Gruppen homogen verteilt vor. Sowohl in der OP+Gem Gruppe als auch Gem Gruppe wurde bei 28 Patienten (62,2 %) der Karnofsky-Index mit über 80 % gewertet. Bei 17 Patienten (37,8 %) wurde ein Karnofsky-Index unter 80 % angegeben.

Zur Einschätzung des Ernährungszustandes wurde der Body-Mass-Index ($BMI = m/l^2$; $m = \text{Masse}$, $l = \text{Länge}$) herangezogen. Der Normbereich befindet sich zwischen 19–25 kg/m^2 . Der BMI betrug in beiden Gruppen im Mittel 23,8 kg/m^2 .

In der OP+Gem Gruppe betrug der BMI durchschnittlich 24,4 kg/m^2 (Median 23,2 kg/m^2) mit einer Verteilung von minimal 17,7 kg/m^2 bis maximal 53 kg/m^2 . In der Gem Gruppe betrug der BMI durchschnittlich 23,0 kg/m^2 (Median 23,0 kg/m^2) mit einer Verteilung von minimal 16,9 kg/m^2 bis maximal 33,5 kg/m^2 .

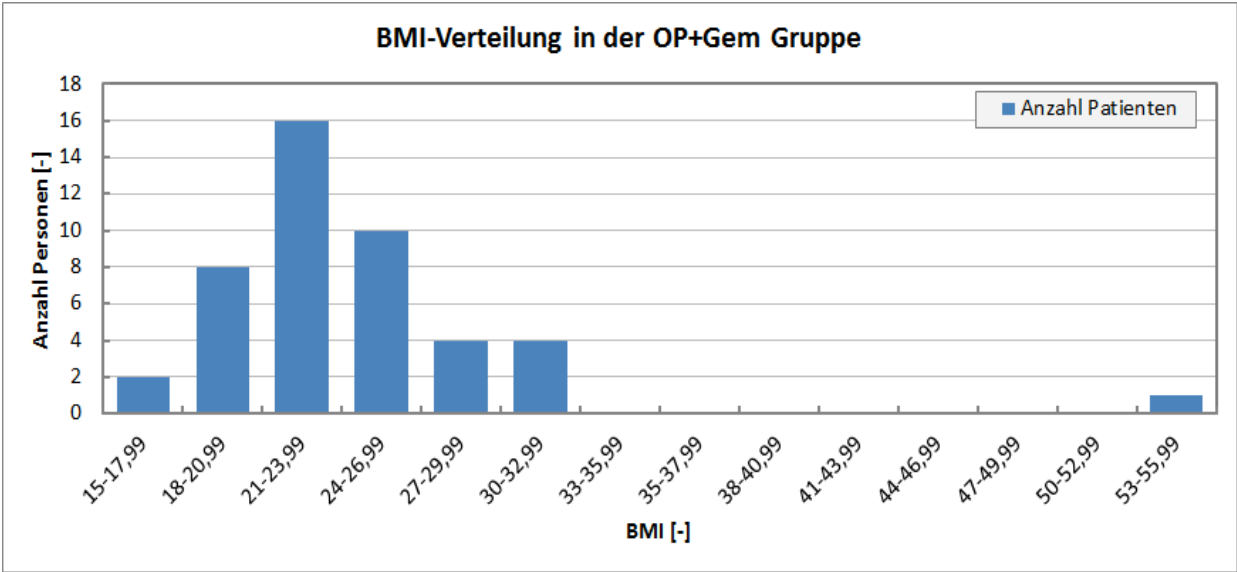


Abbildung 5: BMI-Verteilung in der OP+Gem Gruppe

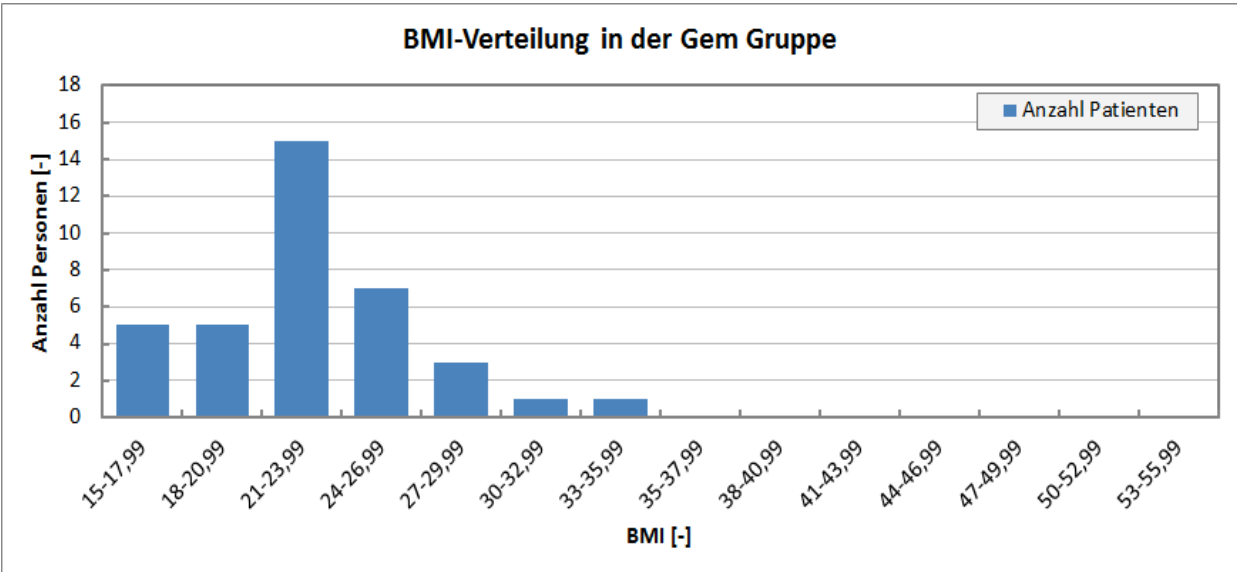


Abbildung 6: BMI-Verteilung in der Gem Gruppe

3.2.2 Suchtverhalten

Insgesamt lag bei 27 Patienten (30 %) ein Nikotinabusus vor. Aus der OP+Gem Gruppe betrug die Anzahl der Nikotinkonsumenten 19 (42,2 %) sowie acht Nikotinkonsumenten (17,8 %) in der Gem Gruppe. Einen regelmäßigen Alkoholkonsum gaben insgesamt 17 Patienten an (18,9 %). Aus der OP+Gem Gruppe waren dies 12 Patienten (26,7 %) sowie fünf Patienten (11,1 %) in der Gem Gruppe.

3.2.3 Vorerkrankungen, Voroperationen

Zu Behandlungsbeginn lag bei insgesamt 52 Patienten (57,8 %) des Gesamtpatientenkollektivs eine Vorerkrankung vor. Hiervon stammen 21 Patienten (46,7 %) aus der OP+Gem Gruppe und 33 Patienten (73,3 %) aus der Gem Gruppe.

In der OP+Gem Gruppe lagen bei 11 Patienten (24,4 %) kardiale und bei sieben Patienten (15,6 %) pulmonale Vorerkrankungen vor. 11 Patienten (24,4 %) der OP+Gem Gruppe hatten einen Diabetes mellitus und drei Patienten (6,7 %) eine Pankreatitis in der Anamnese.

In der Gem Gruppe lagen bei sechs Patienten (13,3 %) kardiale und bei drei Patienten (6,7 %) pulmonale Vorerkrankungen vor. Bei zehn Patienten der Gem Gruppe lag ein Diabetes mellitus vor. Ein Patient (2,2 %) hatte anamnestisch eine Pankreatitis.

Bei 15 Patienten (33,3 %) aus der OP+Gem Gruppe sowie bei sieben Patienten (15,6 %) aus der Gem Gruppe bestand in der Vorgeschichte ein Zustand nach abdomineller Voroperation.

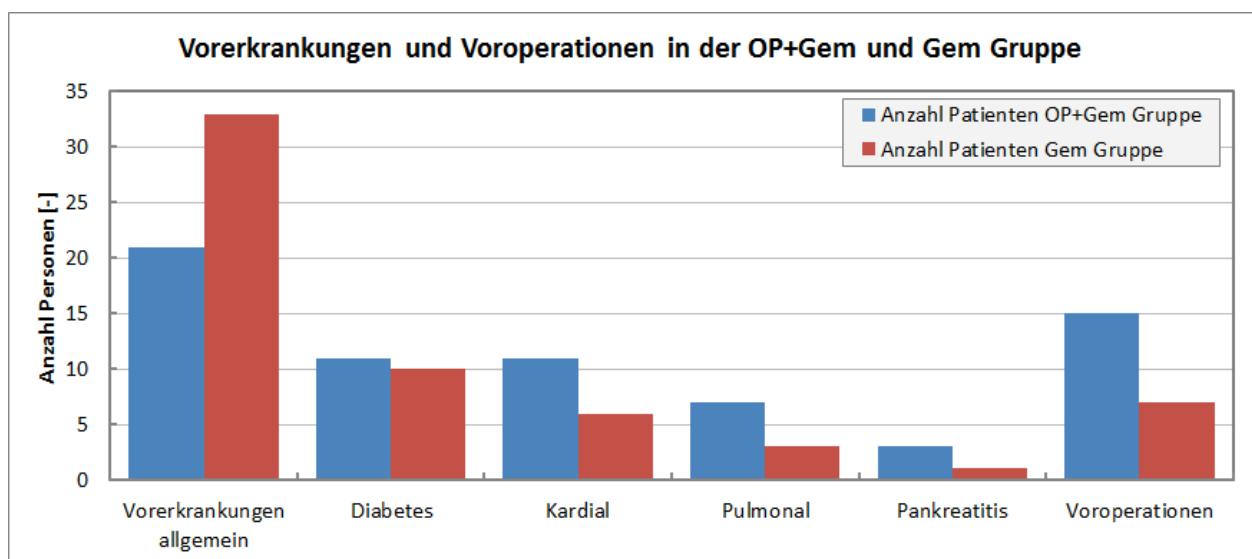


Abbildung 7: Vorerkrankungen und Voroperationen in der OP+Gem und der Gem Gruppe

3.2.4 Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)

In der OP+Gem Gruppe wurde bei insgesamt 37 Patienten (82,2 %) präoperativ eine ERCP durchgeführt, wobei bei 23 Patienten (51,1 %) eine Papillotomie durchgeführt wurde und bei 31 Patienten (68,9 %) ein Gallengangsstent eingelegt wurde. In der Gem Gruppe war bei fünf Patienten (11,1 %) vor Beginn der Chemotherapie eine ERCP durchgeführt worden. Dabei erfolgte bei vier Patienten (8,9 %) eine Papillotomie sowie bei drei Patienten (6,7 %) die Einlage eines Gallengangsstents.

3.2.5 Tumormarker vor Therapiebeginn (Operation/Chemotherapie)

Bei jeweils 36 Patienten (80 %) aus der OP+Gem Gruppe wurden vor Beginn der Therapie Tumormarker erhoben.

In der OP+Gem Gruppe wurde bei 35 Patienten (77,8 %) präoperativ ein CA 19-9-Wert bestimmt. Der Mittelwert in der OP+Gem Gruppe betrug 3520,3 ($\pm 15826,2$) kU/l. In der OP+Gem Gruppe wurde bei 30 Patienten (66,7 %) ein CEA-Wert erhoben mit einem Mittelwert von 8,3 ($\pm 12,7$) $\mu\text{g/l}$.

Bei 41 Patienten (91,1 %) aus der Gem Gruppe wurden vor Beginn der Therapie Tumormarker erhoben. In der Gem Gruppe wurde der Tumormarker CA 19-9 präoperativ bei 41 Patienten (91,1 %) erhoben. Der Mittelwert lag in dieser Gruppe bei 102237,6 ($\pm 305659,7$) kU/l. In der Gem Gruppe wurde ein CEA bei 39 Patienten (86,7 %) erhoben. Der Mittelwert lag bei 54,9 ($\pm 167,2$) $\mu\text{g/l}$.

Tabelle 11: Tumormarkerwerte von CA 19-9 und CEA vor der Therapie (Operation/Chemotherapie)

Tumormarker		Gesamtkollektiv	OP+Gem Gruppe	Gem Gruppe
CA 19-9 kU/l prätherapeutisch				
Normwert < 37 kU/l	Median	548	205	4072
	Mittelwert	56775,7	3520,3	102237,6
	Standard-abweichung	228899,8	15826,2	305659,7
	Patienten (n)	76	35	41
	Patienten (%)	84,4	77,8	91,1
	Minimum	3	3	9
	Maximum	1416450	93929	1416450
	Mann-Whitney-U-Test	p-Wert = 5,151e-05		
CEA µg/l prätherapeutisch				
Normwert < 4,6 µg/l	Median	7	3,3	9,7
	Mittelwert	34,4	8,3	54,9
	Standard-abweichung	126,7	12,7	167,2
	Patienten (n)	69	30	39
	Patienten (%)	76,7	66,7	82,2
	Minimum	1	1	1
	Maximum	985	53	985
	Mann-Whitney-U-Test	p-Wert = 0,0005914		

3.2.6 Labor vor Therapiebeginn (Operation/Chemotherapie)

Die vor Behandlungsbeginn (Operation bzw. primäre Chemotherapie) abgenommenen Laborparameter wurden hinsichtlich Bilirubin, Quick und Albumin analysiert. Sowohl in der OP+Gem Gruppe als auch in der Gem Gruppe wurde das Bilirubin bei 39 Patienten (86,7 %) erhoben. In der OP-Gem Gruppe betrug der Mittelwert 4,3 mg/dl ($\pm 5,1$). In der Gem Gruppe betrug der Mittelwert 1,2 mg/dl ($\pm 1,9$). In der OP+Gem Gruppe wurde bei 40 Patienten (88,9 %) der Quickwert ermittelt mit einem Mittelwert von 101,1 % ($\pm 15,2$). In der Gem Gruppe betrug der Mittelwert von 37 Patienten 87,2 % ($\pm 13,8$). In der OP+Gem Gruppe wurde das Albumin bei 33 Patienten (73,3 %) ermittelt mit einem Mittelwert von 4,0 g/l ($\pm 0,6$). In der Gem Gruppe wurde vor Chemotherapie das Albumin bei 24 Patienten (53,3 %) erfasst mit einem Mittelwert von 3,9 g/l ($\pm 0,4$).

Tabelle 12: Laborparameter Bilirubin, Albumin und Quick vor der Therapie (Operation/Chemotherapie)

Laborwert		Gesamtkollektiv	OP+Gem Gruppe	Gem Gruppe
Bilirubin (mg/dl)				
Normbereich < 1,2 mg/dl	Mittelwert	2,7	4,3	1,2
	Standard- abweichung	4,2	5,1	1,9
	Median	1	2,3	0,5
	Patienten (n)	78	39	39
	Patienten (%)	86,7	86,7	86,7
	Minimum	0,1	0,3	0,1
	Maximum	21,6	21,6	10,4
Mann-Whitney-U- Test			p-Wert = 2.976e-06	
Quick (%)				
Normbereich 70-130 %	Mittelwert	94,4	101,1	87,2
	Standard- abweichung	16	15,2	13,8
	Median	98	100	87
	Patienten (n)	77	40	37
	Patienten (%)	85,6	88,9	82,2
	Minimum	54	55	54
	Maximum	129	129	112
t-Test			p-Wert = 7.218e-05	
Albumin (g/l)				
Normbereich 35-52 g/l	Mittelwert	4,0	4,0	3,9
	Standard- abweichung	0,5	0,6	0,4
	Median	4,0	4,1	4,0
	Patienten (n)	57	33	24
	Patienten (%)	63,3	73,3	53,3
	Minimum	2,9	2,9	3,0
	Maximum	4,9	4,9	4,8
t-Test			p-Wert = 0.3472	

3.3 Operative Daten

In der OP+Gem Gruppe ist bei 38 Patienten eine Pankreaskopfresektion entweder als pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie (30 Patienten; 66,7 %) oder als klassische Kausch-Whipple Operation (acht Patienten; 17,8 %) und bei sieben Patienten (15,6 %) eine totale Pankreatektomie durchgeführt worden.

In diesem Kollektiv lag bei 29 Patienten bereits ein metastasierter Tumorbefund (Stadium pM1) vor mit Lebermetastasen im Sinne einer Oligometastasierung bei 21 Patienten (46,7 %) und/oder einer lokal begrenzten Peritonealkarzinose bei zehn Patienten (22,2 %).

Bei 21 Patienten (46,7 %) wurde zusätzlich zur Pankreasoperation eine zeitgleiche Leberresektion aufgrund hepatischer Metastasen im Sinne einer Enukleation bei 16 Patienten (35,6 %) bzw. einer Lebersegmentresektion bei fünf Patienten (11,1 %) durchgeführt.

3.3.1 Histopathologische Analyse

Von den 45 Patienten der OP+Gem Gruppe lag bei insgesamt 30 Patienten (66,7 %) zum Operationszeitpunkt ein Stadium pM1 vor. Davon bestanden Lebermetastasen bei insgesamt 21 Patienten (46,7 %). Eine lokale Peritonealkarzinose bestand bei 10 Patienten (22,2 %). Ein positiver Lymphknotenstatus (pN1) bestand bei 35 Patienten (77,8 %).

Gemäß UICC-Klassifikation befanden sich drei Patienten (6,7 %) im Stadium II, acht Patienten (17,8 %) im Stadium III, sechs Patienten (13,3 %) im Stadium IVa, und 28 Patienten (62,2 %) im Stadium IVb.

Eine lokale R0-Resektion konnte bei 12 Patienten (26,7 %) erreicht werden, bei weiteren 12 Patienten (26,7 %) lag postoperativ ein R1-Stadium vor und bei 21 Patienten (46,7 %) gelang lediglich eine R2-Resektion. Bei 15 dieser R2-resezierten Patienten (33,3 %) lag ein Stadium M0 vor. Bei sechs Patienten (13,3 %) lagen zusätzlich zur makroskopischen R2-Resektion Fernmetastasen vor (M1).

Tabelle 13: Operative Daten

OP+Gem Gruppe	
PPPD	30 (66,7 %)
Kausch-Whipple	8 (17,8 %)
Totale Pankreatektomie	7 (15,6 %)
Simultane operative Eingriffe aufgrund von Metastasen	21 (46,7 %)
Leber - Enukeleation	16 (35,6 %)
Leber – Segmentresektion	5 (11,1 %)
Radikalität	
R0	12 (26,7 %)
R1	12 (26,7 %)
R2	15 (33,3 %)
R2 (M1)	6 (13,3 %)
Positiver Lymphknotenstatus (pN1)	35 (77,8 %)
Hepatische und/oder lokal peritoneale Metastasen (pM1)	29 (64,4 %)

3.3.2 Krankenhausverweildauer

Die Krankenhausverweildauer betrug im Mittel 23,2 Tage. Das Minimum der Krankenhausverweildauer betrug 13 Tage, das Maximum 52 Tage.

3.3.3 Chirurgische Komplikationen

Chirurgische Komplikationen mit einer postoperativen Morbidität \geq Clavien Grad 3 traten bei insgesamt neun Patienten (20,0 %) auf. Drei Patienten (6,7 %) entwickelten eine Pankreasfistel Grad C nach ISGPF Definition. Eine Nachblutung Grad A nach ISGPF Definition trat bei einem Patienten (2,2 %) auf. Ein weiterer Patient entwickelte eine Nachblutung Grad C bedingt durch eine postoperative Pankreasfistel Grad C. Keiner der Patienten entwickelte eine Magenentleerungsstörung. Eine Revisionsoperation musste bei drei Patienten (6,7 %) jeweils aufgrund einer postoperativen Pankreasfistel Grad C durchgeführt werden. Perioperativ verstarb ein Patient (2,2 %) aufgrund eines septischen Multiorganversagens im Kontext einer postoperativen Pankreasfistel Grad C.

Tabelle 14: Postoperativer Verlauf

	N = 45 (%)
Chirurgische Komplikationen (\geq Clavien Grad 3)	9 (20,0 %)
Pankreasfistel	3 (6,7 %)
Nachblutung	2 (4,4 %)
Magenentleerungsstörung	0 (0 %)
Revisionsoperation	3 (6,7 %)
Mediane Krankenhausverweildauer	20 (13-52)
Perioperative Letalität	1 (2,2 %)

3.4 Chemotherapie

45 Patienten erhielten eine primäre Gemcitabin-basierte Chemotherapie und 45 Patienten erhielten primär eine Operation und anschließend eine konsekutive Gemcitabin-basierte Chemotherapie. Von diesen 90 Patienten erhielten insgesamt 47 Patienten (52,2 %) ihre gesamte palliative Chemotherapie in der Medizinischen Klinik der Charité mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie im Virchow Klinikum, Universitätsmedizin Berlin. Dreizehn Patienten (29,5 %) stammten aus der OP+Gem Gruppe und 34 Patienten (75,6 %) aus der Gem Gruppe. In der OP+Gem Gruppe wurde die Chemotherapie im Mittel 33,9 Tage ($\pm 18,4$) nach der durchgeführten Operation begonnen mit einem Minimum von 19 Tagen und einem Maximum von 68 Tagen. In der Gem Gruppe wurde die Chemotherapie im Mittel 14,7 Tage ($\pm 22,8$) nach Diagnosestellung begonnen.

In der OP+Gem Gruppe betrug die Anzahl an begonnenen Zyklen Gemcitabin im Mittel 4,3 ($\pm 2,1$) mit einem Minimum von einem Zyklus und einem Maximum von sieben Zyklen. In der Gem Gruppe betrug die Anzahl der begonnenen Zyklen im Mittel 4,1 ($\pm 3,2$) mit einem Minimum von einem Zyklus und einem Maximum von 13 begonnenen Zyklen.

In der OP+Gem Gruppe wurden im Mittel 3,7 Zyklen ($\pm 2,4$) Gemcitabin abgeschlossen. Ein Patient konnte den ersten Zyklus nicht abschließen. Das Maximum an abgeschlossenen Zyklen betrug sieben. In der Gem Gruppe wurden im Mittel 3,8 ($\pm 3,2$) Zyklen Gemcitabin abgeschlossen. In dieser Gruppe schlossen drei Patienten den ersten Zyklus nicht ab. Das Maximum an abgeschlossenen Chemotherapiezyklen betrug 12 Zyklen.

3.4.1 Tumormarker CA 19-9 und CEA nach Beginn der Chemotherapie

Bei 46 Patienten (51,1 %) des Gesamtpatientenkollektivs wurden innerhalb von 30 bis 60 Tagen nach Beginn der Chemotherapie die Tumormarker erfasst. Von diesen 46 Patienten (51,1 %) wurden die Tumormarker bei zehn Patienten (22,2 %) aus der OP+Gem Gruppe und 36 Patienten (80,0 %) aus der Gem Gruppe erfasst.

Der Tumormarker CA 19-9 wurde bei 46 Patienten (51,1 %) des Gesamtpatientenkollektivs erhoben, hiervon bei zehn Patienten (22,2 %) aus der OP+Gem Gruppe und 36 Patienten (80 %) aus der Gem Gruppe. In der OP+Gem Gruppe lag der Mittelwert des CA 19-9 innerhalb von 30 bis 60 Tagen nach Chemotherapie bei 4189,5 kU/l ($\pm 13007,4$). In der Gem Gruppe betrug der Mittelwert 73527,7 kU/l ($\pm 237825,0$). Auf Basis des Mann-Whitney-U Tests kann von einem hochsignifikanten Gruppenunterschied ausgegangen werden ($p = 0,0006$). In der Gem Gruppe ist der CA19-9 Wert im Mittel höher als in der OP+Gem Gruppe.

Der Tumormarker CEA wurde innerhalb von 30 bis 60 Tagen nach Beginn der Chemotherapie bei 38 Patienten (42,2 %) des Gesamtpatientenkollektivs erhoben. In der OP+Gem Gruppe wurde das CEA bei zehn Patienten (22,2 %) erfasst. Hiervon lag der Mittelwert bei 34,6 $\mu\text{g/l}$ ($\pm 81,8$). In der Gem Gruppe wurde bei 28 Patienten (62,2 %) der Tumormarker CEA erfasst mit einem Mittelwert von 149,2 $\mu\text{g/l}$ ($\pm 559,5$). Im Gegensatz zum CA 19-9 ist der Gruppenunterschied jedoch nicht signifikant ($\alpha = 5 \%$).

Tabelle 15: Tumormarker CA 19-9 und CEA innerhalb von 30 bis 60 Tagen nach Therapie

Tumormarker		Gesamtkollektiv	OP+Gem Gruppe	Gem Gruppe
CA 19-9 30-60 d post Beginn Chemotherapie				
kU/l	Median	1001	16,5	1872
	Mittelwert	58454,2	4189,5	73527,7
	Standard-abweichung	211805,7	13007,4	237825,0
	Patienten (n)	46	10	36
	Patienten (%)	51,1	22,2	80
	Minimum	5	5	10
	Maximum	1196610	41206	1196610
	Mann-Whitney-U Test			p-Wert = 0,0006
CEA 30-60 d post Beginn Chemotherapie				
µg/l	Median	7,25	3,6	8,1
	Mittelwert	119	34,6	149,2
	Standard-abweichung	482,4	81,8	559,5
	Patienten (n)	38	10	28
	Patienten (%)	42,2	22,2	62,2
	Minimum	0,5	0,6	0,5
	Maximum	2954	262	2954
	Mann-Whitney-U Test			p-Wert = 0,2018

Bei 40 Patienten (44,4 %) des Gesamtkollektivs wurden innerhalb von 90 bis 120 Tagen nach Beginn der Chemotherapie Tumormarker erfasst. Hiervon stammten neun Patienten (20 %) aus der OP+Gem Gruppe und 31 Patienten (68,9 %) aus der Gem Gruppe. Das CA 19-9 wurde in diesem Zeitraum bei 40 Patienten (44,4 %) des Gesamtkollektivs erhoben. In der OP+Gem Gruppe wurde das CA 19-9 innerhalb von 90 bis 120 Tagen postoperativ bei neun Patienten (20,0 %) erfasst mit einem Mittelwert von 1885,9 kU/l (\pm 5550,9). In der Gem Gruppe wurde das CA 19-9 bei 31 Patienten (68,9 %) erhoben. Hier betrug der Mittelwert des CA 19-9 447927,5 kU/l (\pm 2289094,6). Der Mann-Whitney-U Test deutet erneut auf einen hochsignifikanten

Gruppenunterschied hin ($p = 0,0197$). Der Tumormarker CEA wurde innerhalb von 90 bis 120 Tagen nach Beginn der Chemotherapie bei insgesamt 28 Patienten (31,1 %) erhoben, bei fünf Patienten (11,1 %) aus der OP+Gem Gruppe und 23 Patienten (51,1 %) aus der Gem Gruppe. In der OP+Gem Gruppe lag der Mittelwert bei 167,8 $\mu\text{g/l}$ ($\pm 364,2$). In der Gem Gruppe betrug der Mittelwert des CEA 28,4 $\mu\text{g/l}$ ($\pm 68,1$). Analog zum Gruppenvergleich der ersten Zeitperiode unterscheiden sich die CEA-Werte zwischen den Gruppen im Mittel nicht signifikant voneinander ($p = 0,7641$). Vorläufig muss daher von zufälligen Mittelwertunterschieden zwischen den Gruppen ausgegangen werden.

Tabelle 16: Tumormarker CA 19-9 und CEA innerhalb von 90 bis 120 Tagen nach Therapie

Tumormarker		Gesamtkollektiv	OP+Gem Gruppe	Gem Gruppe
CA19-9 90-120 d post Beginn Chemotherapie				
kU/l	Median	382,5	22	596
	Mittelwert	347568,1	1885,9	447927,5
	Standard-abweichung	2016512,4	5550,9	2289094,6
	Patienten (n)	40	9	31
	Patienten (%)	44,4	20	68,9
	Minimum	4	4	9
	Maximum	12755000	16688	12755000
	Mann-Whitney-U Test			p-Wert = 0,0197
CEA 90-120 d post Beginn Chemotherapie				
$\mu\text{g/l}$	Median	5,25	4,9	5,6
	Mittelwert	53,3	167,8	28,4
	Standard-abweichung	162,4	364,2	68,1
	Patienten (n)	28	5	23
	Patienten (%)	31,1	11,1	51,1
	Minimum	0,6	0,9	0,6
	Maximum	819,2	819,2	323
	Mann-Whitney-U Test			p-Wert = 0,7641

Innerhalb von 180 bis 220 Tagen nach Beginn der Chemotherapie wurden nur noch bei 27 Patienten (30 %) des Gesamtkollektivs Tumormarker erfasst. Fünf Patienten (11,1 %) aus der OP+Gem Gruppe und 22 Patienten (48,9 %) aus der Gem Gruppe wiesen erhöhte Tumormarker auf. Der Tumormarker CA 19-9 wurde bei fünf Patienten (11,1 %) der OP+Gem Gruppe erhoben mit einem Mittelwert von 168,4 kU/l ($\pm 215,3$). In der Gem Gruppe wiesen in dem Zeitraum von 180 bis 220 Tagen nach Chemotherapie noch 22 Patienten (48,9 %) ein positives CA 19-9 auf bei einem Mittel von 20063,3 kU/l ($\pm 49818,4$). Analog zu den CA 19-9 Gruppenvergleichen der vorangegangenen Zeiträume ergibt der Mann-Whitney-U Test auch hier ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p = 0,0136$). Die CA 19-9-Werte fallen in der Gem Gruppe demnach auch 180 bis 220 Tage noch signifikant höher aus.

Der Tumormarker CEA wurde 180 bis 220 Tage nach Beginn der Chemotherapie bei insgesamt 18 Patienten (20,0 %) erhoben. Hiervon stammten vier Patienten (8,9 %) aus der OP+Gem Gruppe und 14 Patienten (31,1 %) aus der Gem Gruppe. In der OP+Gem Gruppe betrug das CEA im Mittel 4,4 $\mu\text{g/l}$ ($\pm 5,9$). In der Gem Gruppe betrug das CEA im Mittel 21,3 $\mu\text{g/l}$ ($\pm 30,4$). Der Gruppenunterschied ist hierbei statistisch knapp nicht signifikant ($p = 0,0800$).

Tabelle 17: Tumormarker CA 19-9 und CEA innerhalb von 180 bis 220 Tagen nach Therapie

Tumormarker		Gesamtkollektiv	OP+Gem Gruppe	Gem Gruppe
CA 19-9 180-220 d post Beginn Chemotherapie				
kU/l	Median	1087	12	2018,5
	Mittelwert	16379	168,4	20063,3
	Standard-abweichung	45460,1	215,3	49818,4
	Patienten (n)	27	5	22
	Patienten (%)	30	11,1	48,9
	Minimum	10	10	12
	Maximum	222830	419	222830
	Mann-Whitney-U Test			p-Wert = 0,0136
CEA 180-220 d post Beginn Chemotherapie				
µg/l	Median	7,1	1,7	9,65
	Mittelwert	17,5	4,4	21,3
	Standard-abweichung	27,7	5,9	30,4
	Patienten (n)	18	4	14
	Patienten (%)	20	8,9	31,1
	Minimum	0,9	1	0,9
	Maximum	91,9	13,2	91,9
	Mann-Whitney-U Test			p-Wert = 0,0800

3.4.2 Tumorprogress

Bei sechs Patienten (46,2 %) aus der OP+Gem Gruppe und bei 21 Patienten (61,8 %) aus der Gem Gruppe wurde ein Tumorprogress festgestellt.

In der OP+Gem Gruppe betrug die Dauer bis zum Progress im Mittel 145,8 Tage ($\pm 144,7$) und in der Gem Gruppe im Mittel 124,5 Tage ($\pm 64,9$).

Bei 53 Patienten (58,89 %) des ursprünglichen Gesamtkollektivs wurde die *1st line* Chemotherapie beendet, hiervon bei neun Patienten (20 %) aus der OP+Gem Gruppe und bei 44 Patienten (97,8 %) aus der Gem Gruppe.

In der OP+Gem Gruppe betrug die Dauer vom Beginn der *1st line* Chemotherapie bis

zum Ende der *1st line* Chemotherapie im Mittel 118,7 Tage ($\pm 58,6$); in der Gem Gruppe dauerte dies im Mittel 122,3 Tage ($\pm 88,4$).

Die Umstellung der Patienten auf eine *2nd line* Chemotherapie, die in der Medizinischen Klinik der Charité mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie am Campus Virchow Klinikum behandelt wurden, fand bei 31 Patienten (59,6 %) des Gesamtpatientenkollektivs statt. Sechs Patienten (60,0 %) der OP+Gem Gruppe und 25 Patienten (59,5 %) der Gem Gruppe wurden auf eine *2nd line* Chemotherapie umgestellt.

3.5 ERCP/endoskopische Intervention und chirurgische Therapie nach Chemotherapiebeginn

Tabelle 18 listet die Anzahl von ERCP- bzw. endoskopischen Interventionen und chirurgischen Therapien nach Chemotherapiebeginn für das Gesamtkollektiv sowie für beide Gruppen getrennt auf. Bei zwei Patienten (15,4 %) aus der OP+Gem Gruppe wurde nach Beginn der Chemotherapie eine ERCP oder endoskopische Therapie notwendig. Hingegen benötigten 14 Patienten (41,2 %) aus der Gem Gruppe eine endoskopische Intervention bzw. eine ERCP. Auf Basis eines Chi-Quadrat Unabhängigkeitstests kann trotz der absoluten Differenz von 25,8 % in der Prävalenz zwischen den beiden Gruppen bei gegebenem Signifikanzniveau von 5 % nicht von einem signifikanten Unterschied ausgegangen werden ($X^2=2.79$, $DF=1$, $p=0.095$).

Keiner der Patienten benötigte nach dem Beginn der Chemotherapie einen chirurgischen Eingriff wie z.B. eine Magenbypass- oder eine biliäre Bypass-Operation aufgrund von tumorbedingten Symptomen. Statistische Analysen zu etwaigen Gruppenunterschieden entfallen hier daher.

Tabelle 18: Interventionen nach Chemotherapie

	Gesamtkollektiv n = 47	OP+Gem Gruppe n = 13 (%)	Gem Gruppe n = 34 (%)	Chi Quadrat Test
Endoskopische Intervention/ERCP	16	2 (15 %)	14 (41 %)	$X^2 = 2.79$ (DF= 1, p=0,095)
Chirurgischer Eingriff	0	0	0	-

3.6 Überlebenszeitanalysen

3.6.1 Deskriptive Analyse der Überlebenszeiten und -raten

Im Weiteren wurde die Überlebenszeit analysiert. Tabelle 19 stellt die Überlebensraten für das gesamte Patientenkollektiv sowie getrennt für beide Gruppen (OP+Gem und Gem) dar.

Tabelle 19: Überlebensanalyse im Patientenkollektiv, OP+Gem Gruppe und Gem Gruppe

Überleben	Gesamt	OP+Gem Gruppe	Gem Gruppe
Mittel (Tage)	339,7	414,8	264,6
Median (Tage)	248,0	311,0	226,0
Median (Monate)		10,4	7,2
95%-Konfidenzintervall		7,1-12,9	6,3-9,6
Standardabweichung	305,8	392,0	155,0
1-Jahres-Überleben			
Patienten (n)	25	17	8
Patienten (%)	27,8	37,8	17,8
2-Jahres-Überleben			
Patienten (n)	6	5	1
Patienten (%)	6,7	11,1	2,2
5-Jahres-Überleben			
Patienten (n)	1	1	0
Patienten (%)	1,1	2,2	0

Das mittlere Überleben nach Operation bzw. nach dem Beginn der Chemotherapie (Spalte 2, Gesamt) betrug 339,7 Tage im Gesamtpatientenkollektiv mit einem Minimum von 18 Tagen und einem Maximum von 2130 Tagen. Innerhalb der OP+Gem Gruppe (Spalte 3) überlebten die Patienten im Mittel 414,8 Tage mit einem Minimum von 18 Tagen und einem Maximum von 2130 Tagen. Die Patienten der Gem Gruppe (Spalte 4) überlebten im Mittel 264,6 Tage mit einem Minimum von 73 Tagen und einem Maximum von 812 Tagen.

In der OP+Gem Gruppe betrug die mediane Überlebenszeit 10,4 Monate (95 %-KI: 7,1–12,9). In der Gem Gruppe betrug der Median des Überlebens 7,2 Monate (95 %-KI: 6,3–9,6).

25 Patienten (27,8 %) des Gesamtpatientenkollektivs lebten länger als ein Jahr. Das 1-Jahresüberleben betrug in der OP-Gem Gruppe 37,8 % (17 Patienten). In der Gem Gruppe betrug das 1-Jahresüberleben 17,8 % (acht Patienten). Sechs Patienten (6,7 %) aus dem Gesamtpatientenkollektiv lebten länger als zwei Jahre. In der OP+Gem Gruppe betrug das 2-Jahresüberleben 11,1 % (fünf Patienten). In der Gem Gruppe betrug das 2-Jahresüberleben 2,2 % (ein Patient).

3.6.2 Inferenzstatistische Analyse der Überlebenszeiten

Abbildung 8 illustriert das Überleben in der OP+Gem Gruppe und Gem Gruppe anhand der Kaplan-Meier-Kurve. In der Gruppe OP+Gem liegt die mediane Überlebenszeit bei 10,4 Monaten, in der Gem Gruppe bei 7,2 Monaten. Damit liegt der Zeitpunkt, zu dem 50 % der Patienten verstorben sind, in der Gem Gruppe 3,2 Monate vor dem Zeitpunkt in der OP+Gem Gruppe. Die geringere Überlebenszeit in der Gem Gruppe wird auch im Vergleich der beiden Überlebenskurven deutlich. Die Überlebenskurve der OP+Gem Gruppe flacht deutlich langsamer ab, d. h., die Patienten versterben insgesamt später. Der Log Rank Test auf Unterschiede in der Entwicklung der Überlebensraten bestätigt die graphische Analyse auch inferenzstatistisch: Der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten beider Gruppen ist signifikant ($p = 0,009$). Gruppenunterschiede werden auch anhand des Hazard Ratios (HR) von 0,56 deutlich: Das Sterberisiko in der OP+Gem Gruppe liegt um den Faktor 0,56 unter dem der Gem Gruppe, das heißt, es ist nahezu nur halb so hoch.

Gesamtüberleben

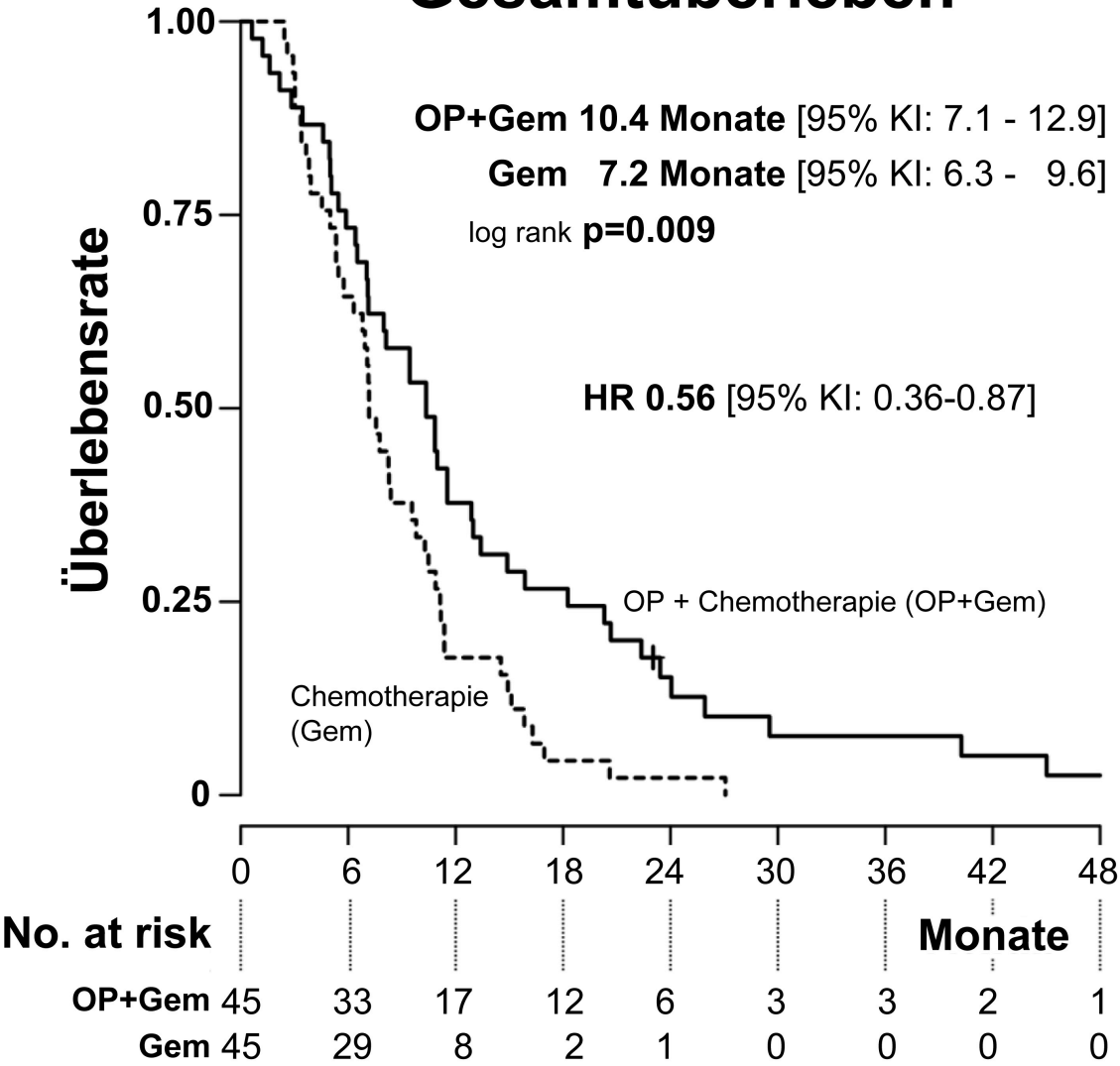


Abbildung 8: Grafische Darstellung der Überlebenszeit in der OP+Gem Gruppe und der Gem Gruppe anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. Weiterhin abgebildet ist die absolute Anzahl der Patienten unter Risiko in den entsprechenden Subgruppen (No. at risk).

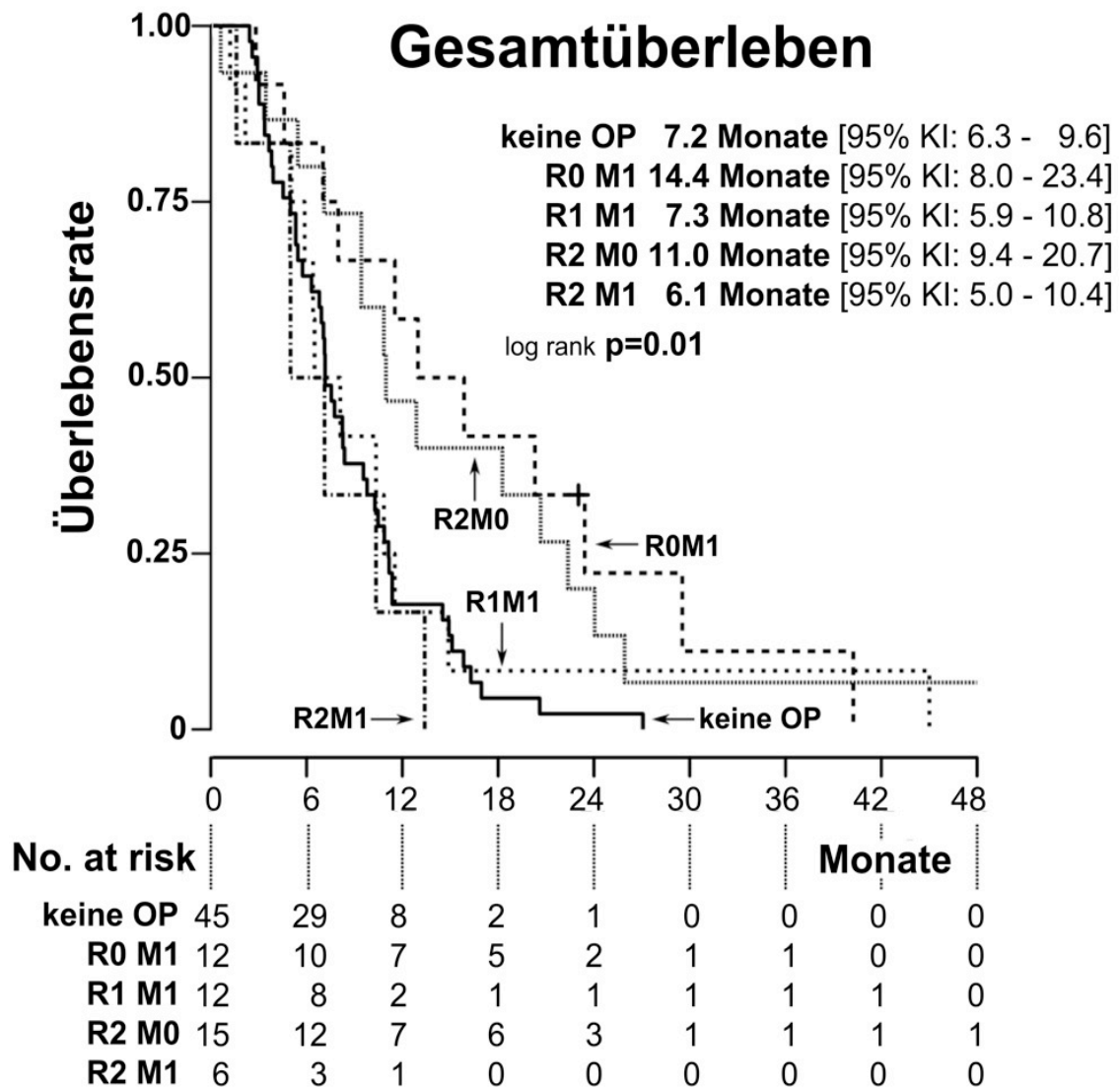


Abbildung 9: Grafische Darstellung der Überlebenszeit aus den Subgruppen keine OP, R0 M1, R1 M1, R2 M0 und R2 M1 anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. Weiterhin abgebildet ist die absolute Anzahl der Patienten unter Risiko in den entsprechenden Subgruppen (No. at risk).

Abbildung 9 illustriert die Überlebenszeit für fünf Subgruppen: Keine OP, R0 M1, R1 M1, R2 M0 und R2 M1. Patienten, bei denen ein R0 M1 Stadium erreicht werden konnte, wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 14,4 Monaten auf. Diejenigen Patienten, welche ein R2 M0 Stadium aufwiesen, hatten ein medianes Gesamtüberleben von 11,0 Monaten. Diejenigen Patienten, die eine R1 M1 oder R2 M1 Situation aufwiesen, hatten ein nominal schlechteres medianes Gesamtüberleben, vergleichbar zu den Patienten der Gem Gruppe, die mit primärer Chemotherapie behandelt wurden (siehe Abb. 8 und 9).

Im Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven ist gut zu erkennen, dass einerseits Ähnlichkeiten im Verlauf der drei Gruppen keine OP, R1 M1 und R2 M1 und andererseits Ähnlichkeiten im Verlauf der beiden Gruppen R2 M0 und R0 M1 bestehen.

Der Log Rank Test bestätigt die Analyse der Verlaufskurven: Die Überlebenszeiten bzw. -verläufe unterscheiden sich statistisch signifikant ($p = 0,01$) zwischen den Gruppen.

Abbildung 10 stellt zusätzlich die Hazard Ratios (inkl. 95%-KI und Forest Plots) für die vier verschiedenen Subgruppen R0 M1, R1 M1, R2 M0 und R2 M1 dar. Patienten, bei denen die komplette Resektion des sichtbaren Tumors erreicht werden konnte (R0 M1), hatten einen relevanten, d. h. statistisch signifikanten, Überlebensvorteil [HR 0,39 (95 %-KI: 0,2–0,77)] im Vergleich zu den Patienten aus der Gem Gruppe. Ebenso profitierte die Patientengruppe mit makroskopisch in-situ verbliebenen Tumorresiduen aber frei von Fernmetastasen (R2 M0) [HR 0,45 (95 %-KI 0,24–0,83)] von einer primär palliativen Tumorresektion mit konsekutiver Gemcitabin-basierter Chemotherapie im Vergleich zu der Gem Gruppe, welche keine Tumorresektion erhielt.

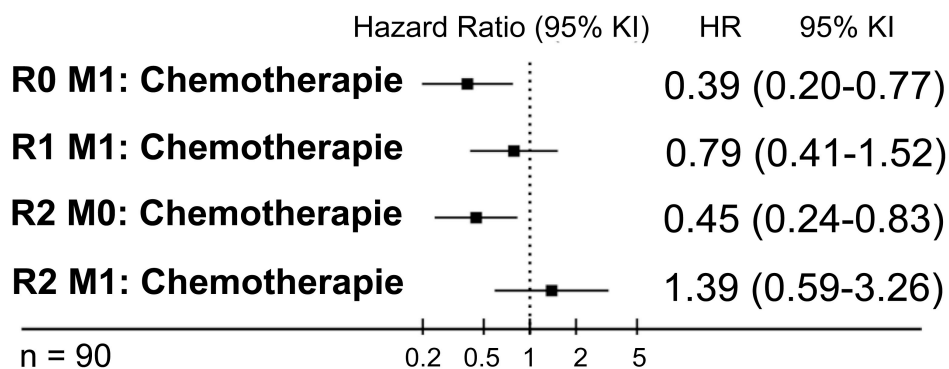


Abbildung 10: Darstellung der Überlebensvorteilsanalyse anhand von Interventions-Subgruppen mittels Forest plot und Hazard Ratio. Verglichen werden die Stadien R0 M1, R1 M1, R2 M0, R2 M1 aus der OP+Gem Gruppe mit der Gem Gruppe. Eine Hazard Ratio unter 1.0 zeigt eine günstigere Prognose für die erstgenannte Kategorie an.

3.7 Analyse prognostischer Faktoren

Um prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben zu ermitteln, bezogen wir folgende Parameter in unsere Analyse ein: Alter, Vorerkrankungen, BMI, Ikterus, prätherapeutisches CA 19-9, prätherapeutisches Bilirubin, Karnofsky-Index und Geschlecht.

Tabelle 20 stellt die Ergebnisse der inferenzstatistischen Tests für die kategorial skalierten Parameter dar. Hierfür wurde erneut auf den Log Rank Test zurückgegriffen (siehe auch Kapitel 2.6). Wie schon in Abbildung 8 dargestellt, weist die Gruppenzugehörigkeit (Gem/OP+Gem) einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeiten auf (Chi-Quadrat: 6,4, $p = 0,0115$). Für alle übrigen getesteten Variablen Ikterus (Ja/Nein), Vorerkrankung (Ja/Nein), Lebermetastasen (Ja/Nein), Pankreasfistel (Ja/Nein) und ERCP (Ja/Nein) können hingegen keine signifikanten Effekte auf die Überlebenszeiten festgestellt werden ($\alpha = 5\%$).

Tabelle 20: Log Rank Tests – Einfluss prognostischer Faktoren auf das Überleben

Variable	Ausprägung	n	Observed	Expected	Chi-Quadrat	DF	p-Wert
Gruppe	Gem	45	45	33,9	6,4	1	0,0115
	OP+Gem	45	44	55,1			
Ikterus	Nein	54	54	48,6	1,4	1	0,2310
	Ja	33	32	37,4			
Vorerkr.	Nein	36	35	32,6	0,3	1	0,596
	Ja	54	54	56,4			
Lebermet.	Nein	24	24	27,4	1,1	1	0,288
	Ja	21	20	16,6			
Pankreasfistel	Nein	42	41	40,9	0,0	1	0,96
	Ja	3	3	3,1			
ERCP	Nein	30	30	33,1	1,2	1	0,268
	Ja	16	15	11,9			

Für metrisch skalierte prognostische Faktoren wurden Cox Regressionen berechnet, um den Einfluss auf die Überlebenszeit zu bestimmen. Tabelle 21 enthält die Regressionskoeffizienten, die dazugehörigen Standardfehler und p-Werte sowie die Hazard Ratios. Keiner der hier getesteten Faktoren Alter, prätherapeutisches CA 19-9, prätherapeutisches Bilirubin, und Body Mass Index (BMI) weist einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeiten auf. Dementsprechend sind die Koeffizienten nahe Null und die Hazard Ratios nahe Eins.

Tabelle 21: Cox-Regressionen – Einfluss prognostischer Faktoren auf das Überleben

Variable	Koeffizient	Standardfehler	p-Wert	Hazard Ratio
Alter	0,02	0,01	0,12	1,02
Prät. CA 19-9	0,00	0,00	0,17	1,00
Prät. Bilirubin	-0,03	0,04	0,34	0,97
BMI	-0,03	0,02	0,15	0,97

Gezielt für die Chirurgische Gruppe (OP+Gem Gruppe) wurde der Einfluss ausgewählter prognostischer Faktoren auf die Überlebenszeit erneut untersucht (siehe Abbildung 11). Hierbei wurde auf Hazard Ratios inkl. 95%-Konfidenzintervalle und Heterogenitätstests (Chi-Quadrat Tests, auch „Q-Tests“) zurückgegriffen, welche zusätzlich mit Hilfe von Forest Plots grafisch dargestellt wurden.

Die Analyse der Hazard Ratios deutet darauf hin, dass ältere Patienten (> 60 Jahre), ein CA 19-9 Wert < 1000 U/ml, ein guter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %) und das männliche Geschlecht eine verbesserte Prognose nach einer primär palliativen Pankreasresektion haben ($\alpha = 5\%$). Die durchgeführten Heterogenitätstests sind nicht signifikant, das heißt, die verglichenen Effekte können als homogen angesehen werden.

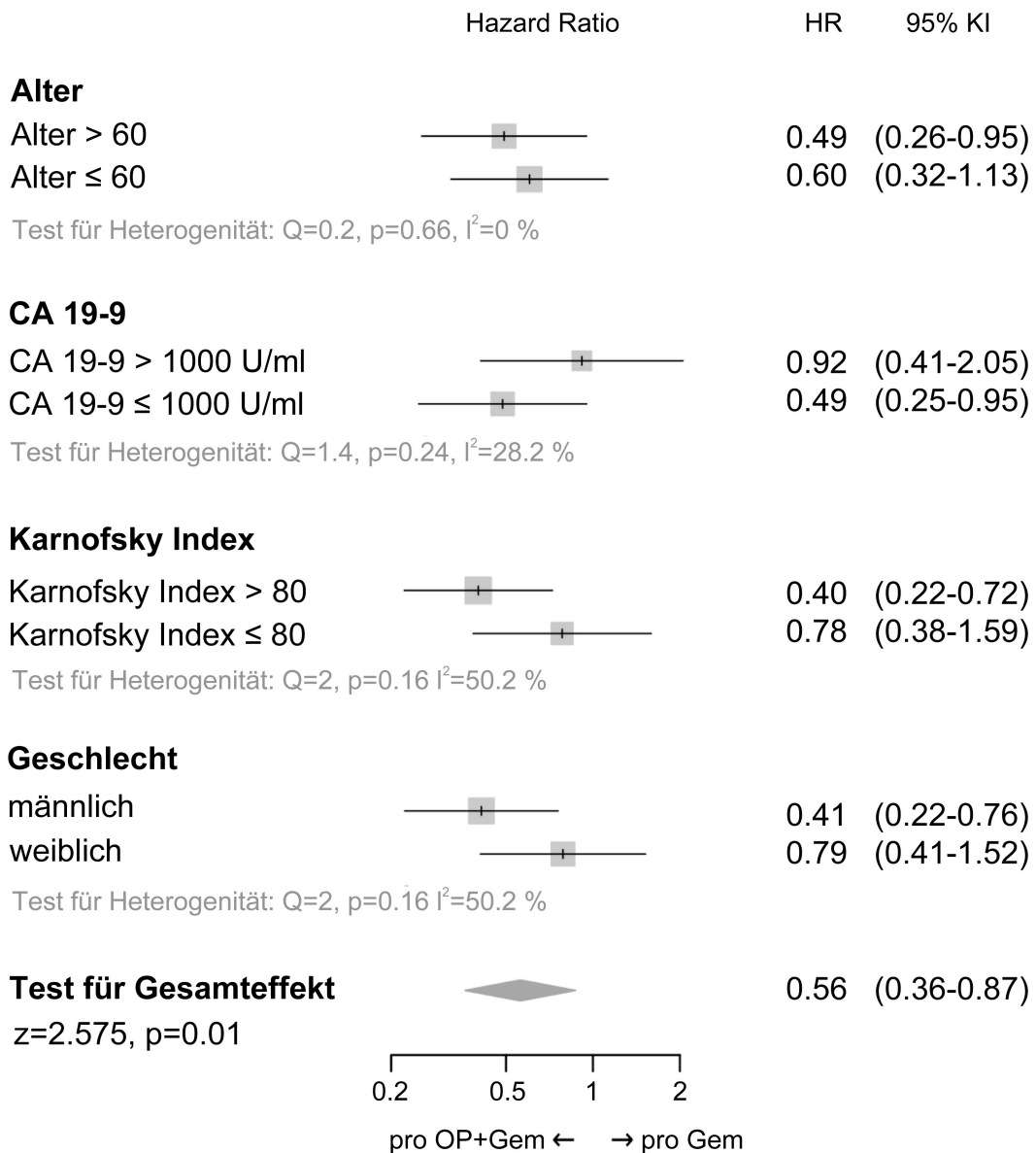


Abbildung 11: Analyse prognostisch günstiger Faktoren für eine Pankreasresektion bei fortgeschrittenem Pankreasadenokarzinom hinsichtlich Alter, CA 19-9 Wert, Karnofsky-Index und Geschlecht. Grafische Darstellung anhand des Forest plots.

Zusätzlich wurde für das metrisch skalierte Merkmal “Beginn der Chemotherapie” eine Cox Regression gerechnet, um den Einfluss auf die Überlebenszeit in der OP+Gem Gruppe zu bestimmen (siehe Tabelle 22). Der Beginn der Chemotherapie ist hier signifikant mit der Überlebenszeit assoziiert ($p = 0,02$). Eine später beginnende Chemotherapie verringert die Überlebenszeit demnach durchschnittlich.

Tabelle 22: Cox-Regressionen – Einfluss prognostischer Faktoren auf das Überleben in der OP+Gem Gruppe

Variable	Koeffizient	Standardfehler	p-Wert	Hazard Ratio
Beginn der Chemotherapie (in Tagen)	0,02	0,01	0,02	1,02

4 Diskussion

Die komplette chirurgische Tumorresektion gilt als einziger kurativer Therapieansatz bei der Behandlung eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas.

Aufgrund der späten Symptomatik wird das Pankreaskarzinom häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Das Adenokarzinom des Pankreas gilt als resektabel, wenn die umgebend liegenden großen Gefäße (A. und V. mesenterica sup., A. hepatica communis, Truncus coeliacus) keine Infiltration vorweisen und keine Fernmetastasen vorliegen⁷⁷.

Die Mehrheit der Patienten qualifiziert sich aufgrund der lokalen Tumorprogression und frühen systemischen Tumordissemination nicht für eine kurativ intendierte Operation. Diese Patienten werden einem standardisierten palliativen Therapieregime mit Chemotherapie und gegebenenfalls palliativer chirurgischer Therapie in Form einer Gastroenterostomie oder Anlage einer biliodigestiven Anastomose zugeführt^{78,79}. Bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom werden in der Literatur mediane Überlebenszeiten von 6-12 Monaten angegeben^{34,45}.

Das Nukleosidanalogen Gemcitabin gilt als Chemotherapeutikum erster Wahl zur primären bzw. adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms. Gemcitabin hat ein niedriges Toxizitätsprofil und bietet Vorteile in Bezug auf Tumoransprechen und Gesamtüberleben im Vergleich zu anderen Chemotherapeutika^{34,80}. Dennoch ist das allgemeine Therapieansprechen auf eine Chemotherapie limitiert und die Patienten haben mit unterschiedlichen Komplikationen mitunter den Folgen einer lokalen oder regionalen Tumorprogression zu kämpfen⁴⁴. Die palliative Therapie dieser Patienten beinhaltet routinemäßig endoskopische Behandlungen wie beispielsweise ERCPs mit Stenteinlagen und/oder Magenbypass- oder biliäre Bypass-Operationen mit möglichen Verbesserungen der Lebensqualität einerseits, aber wiederholten Krankenhausaufenthalten andererseits. Zudem kann trotz dieser palliativen supportiven Therapiemaßnahmen kein Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben erzielt werden⁸¹. Insofern stellt sich die Frage, inwieweit Patienten mit einem nicht kurativ resezierbaren Tumor von einer primär operativen Therapie profitieren können, die nicht nur symptomatische Probleme wie etwa eine biliäre Obstruktion behebt, sondern auch gleichzeitig eine lokale Tumorkontrolle zum Ziel hat. Da sich bei der nicht geringen

Anzahl von Patienten trotz palliativer alleiniger Chemotherapie im Krankheitsverlauf wiederholte Krankenhausaufenthalte mit ggf. operativen Eingriffen anschließen, könnte eine primäre operative Tumorreduktion bereits zum Erstdiagnosezeitpunkt in individuellen Fällen sinnvoll sein. Aktuelle Berichte von sogenannten nicht beabsichtigten, non-kurativen Pankreasresektionen zeigen Überlebensvorteile von Patienten, bei denen eine inkomplette Tumorresektion mit einem R1 Resektionsstadium durchgeführt wurde. Im Vergleich zu Patienten, welche eine reine palliative Standard Bypass-Operation bekommen hatten, wiesen die tumorresezierten Patienten eine signifikant längere Überlebenszeit auf ⁸². Gleichzeitig fiel dabei die perioperative Morbidität und Mortalität gering aus und auch der Krankenhausaufenthalt nach der Operation sowie die Krankenhausmortalitätsrate waren vergleichbar in beiden Gruppen ⁸³. Von allen perioperativen Komplikationen trat allein die intraabdominelle Blutung signifikant häufiger in der R1-resezierten Gruppe auf. Auch die Wiederaufnahme ins Krankenhaus war in beiden Gruppen gleich verteilt ⁸². Aufgrund dieser Studien wurde die Frage nach einer möglichen Integration einer primären Tumorresektion in das palliative Chemotherapiekonzept beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom aufgeworfen. Trotz zunehmenden Erfolges und vermehrter Sicherheit in der Pankreaschirurgie können große viszeralchirurgische Operationen wie die Duodenopankreatektomie nur bei einem signifikanten Überlebensvorteil oder zumindest ausreichender Palliation im Hinblick auf eine Verbesserung der Lebensqualität gerechtfertigt werden.

4.1 Überleben nach Therapie

In der hier vorliegenden Arbeit haben wir den Einfluss einer primär palliativen Pankreastumorresektion, kombiniert mit einer konsekutiven Gemcitabin-basierten palliativen Chemotherapie (OP+Gem Gruppe) beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom mit einer Patientenpopulation, bei der eine alleinige primäre palliative, Gemcitabin-basierte Chemotherapie (Gem Gruppe) durchgeführt wurde, verglichen. In der Arbeit wurde als primärer Endpunkt untersucht, ob sich die Gesamtüberlebenszeit in beiden Therapiegruppen signifikant unterscheidet. Es konnte ein signifikanter Unterschied ($p=0,009$) der Überlebenszeit nach Diagnose in der OP+Gem Gruppe im Vergleich zur Gem Gruppe festgestellt werden. In der OP+Gem

Gruppe betrug das mediane Überleben 10,4 Monate verglichen zur Gem Gruppe mit 7,2 Monaten. In Zusammenschau der Ergebnisse lassen unsere Daten somit den Schluss zu, dass bei individuellen Patienten mit nicht kurativ resezierbarem Pankreasadenokarzinom mittels palliativer Tumorresektion, gefolgt von einer Gemcitabin-basierten Chemotherapie ein Überlebensvorteil im Vergleich zur primären palliativen Chemotherapie erreicht werden kann [HR 0,56 (95%-KI: 0,36-0,87)].

Hiermit ergibt sich nach den hier vorliegenden Daten, dass es einen Stellenwert für eine palliative Resektion zu geben scheint. Auch in anderen Studien wurden bereits Pankreasresektionen und Metastasenresektionen beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom im Hinblick auf das Gesamtüberleben untersucht und als favorisierbar gegenüber einer konservativen Therapie gewertet. In einigen Untersuchungen wurden Langzeitüberlebende identifiziert ^{84,85}. In der Literatur lassen sich mediane Überlebenszeiten von 10,6 Monaten, 11,4 Monaten und 12,6 Monaten nach Metastasen Chirurgie finden ^{86,87} und sind somit vergleichbar mit unseren Ergebnissen.

Eine Schlussfolgerung der verschiedenen Studien ist die, dass eine operative zytoreduktive Therapie trotz fortgeschrittenem Tumorstadium zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führt und somit in individuell selektierten Patienten vertretbar ist ^{88,89}. Es gibt allerdings auch Studien, welche eine ausgedehnte Pankreasresektion mit Metastasen Chirurgie aufgrund nicht signifikanter Überlebenszeitunterschiede und größerer Morbidität nicht befürworten ^{90,91}.

Im Kontext der palliativen Pankreasresektion müssen verschiedene Punkte betrachtet werden, u.a. die Herausforderung einer großen komplexen Operation. Da in einem lokal fortgeschrittenen Stadium eine ausgedehnte Operation mit ggf. Resektion von umliegenden Gefäßen und Organen notwendig werden kann, sollten diese Eingriffe in Zentren mit entsprechenden Fachdisziplinen durchgeführt werden, um eine ausreichende Palliation zu erreichen ⁹². Weiterhin ist der Anschluß einer geeigneten palliativen Chemotherapie essentiell. Unsere Patienten erhielten alle eine Gemcitabin-basierte Chemotherapie, welche in anderen Studien bereits einen überlebensverlängernden Vorteil gezeigt hat ³⁴. Im fortgeschrittenen Stadium ist seit der Einführung von FOLFIRINOX gegenüber Gemcitabin ein weiterer Fortschritt mit

signifikant längeren Überlebenszeiten von 11,1 Monaten in der palliativen Chemotherapie gelungen⁵⁰. Ebenso konnte durch die Addition von Nab-Paclitaxel zu Gemcitabin ein signifikant längeres Überleben beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom gezeigt werden⁴⁹.

Eine Schlussfolgerung ist, dass eine palliative Resektion in fortgeschrittenen Fällen technisch möglich ist und zusammen mit einem multimodalen Therapiekonzept mit modernen Chemotherapiekonzepten bei geeigneten Patienten die Lebenszeit und Lebensqualität verlängern kann. Nachfolgend soll darauf eingegangen werden, bei welchen Patienten eine palliative Pankreasresektion gefolgt von einer palliativen Chemotherapie sinnvoll sein kann oder zumindest in Erwägung gezogen werden sollte.

4.1.1 Metastasen (M)- und Residual (R)- Status

Um herauszufiltern, welche Patienten in erster Linie von einer chirurgischen Therapie profitieren, unterteilten wir die Patienten innerhalb unserer chirurgischen Patientenpopulation anhand der chirurgischen Radikalität und verglichen die verschiedenen Subgruppen untereinander.

Patienten mit mikroskopisch tumorfreien Resektionsrändern trotz vorhandener Fernmetastasen (R0 M1) wiesen einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der nicht operierten Gem Gruppe auf [HR 0,39 (95%-KI: 0,2-0,77)]. Das mediane Gesamtüberleben in dieser Subgruppe betrug 14,4 Monate. Unsere Arbeit zeigte zudem, dass das Vorhandensein von Lebermetastasen keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatte ($p = 0,288$).

Sowohl in unserer Arbeit als auch in der Literatur hat sich gezeigt, dass eine Tumorsektion bei M1 Stadium eine überlebensverlängernde Alternative zur reinen palliativen Therapie ohne Operation sein kann⁸⁷.

Häufig wird eine kurativ intendierte Operation bei Patienten mit Fernmetastasen bei z.B. okkulten Lebermetastasen durchgeführt. Auch bei präoperativ durchgeführten Staging-Computertomographien kann die Inzidenz von okkulten Lebermetastasen bis zu 11 % betragen⁹³. Oftmals ist die Bildgebung zur sicheren Detektion einer Metastasierung nicht ausreichend⁹⁴. Die Tatsache, dass bei Lebermetastasen und einer lokalen R0 Resektion ein signifikant längeres Überleben erreicht werden kann als nach einer

palliativen Chemotherapie, wirft somit die Überlegung eines möglichen Nutzens auf, entsprechenden Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium eine operative Therapie zu ermöglichen.

Ebenso wiesen Patienten mit makroskopisch sichtbarem Tumorrest ohne Fernmetastasen (R2 M0) einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der konservativ behandelten Gem Gruppe auf [HR 0,45 (95%-KI: 0,24-0,83)].

Auch in anderen Arbeiten wurde bereits gezeigt, dass eine inkomplette Tumorsektion einer konservativen Therapie ohne Operation überlegen sein kann ⁹⁵.

In der Literatur wird eine bewusst angestrebte R2-Resektion meist nicht empfohlen, da sich in der Vergangenheit gezeigt hat, dass diese Patienten keinen Überlebensbenefit gegenüber Patienten mit primär palliativen Bypassoperationen haben und die Morbidität erhöht sein kann ⁹¹.

In unserem R2 M0 resezierten Patientenkollektiv war das Ziel eine lokale Tumorkontrolle. Dies scheint bei den Patienten zu gelingen, bei denen der Tumor im Verlauf aufgrund seiner spezifischen Tumorbiologie lange Zeit kein systemisches Tumorbild ausbildet und vorerst keine Fernmetastasen entwickelt.

In der Subgruppenanalyse stellten wir weiterhin fest, dass Patienten mit makroskopisch sichtbarem Tumorrest und Fernmetastasen (R2 M1) nicht von einer chirurgischen Therapie zu profitieren schienen [HR 1,39 (95%-KI: 0,59-3,26)] und demnach von vornherein einem rein chemotherapeutischen Regime zugeführt werden sollten.

Vergleichbare Studien zu unserer Fragestellung mit den gleichen Therapieregimen und dem gleichen Studiendesign liegen zur Zeit nicht vor.

Idealerweise sollten weitere prospektive, randomisierte Studien durchgeführt werden. Der Vorteil einer prospektiv randomisierten Studie wäre vor allem die systematische Erhebung von Daten zur Lebensqualität. Die vollständige Datenerhebung ist in unserer Studie nicht gelungen, da unter anderem nicht alle Patienten aus der OP+Gem Gruppe im Anschluss an die Operation in der Charité chemotherapeutisch weiterbehandelt wurden.

4.1.2 Bedeutung der R-Klassifikation

Da der Residualtumor als einer der wichtigsten Prognosefaktoren beim Pankreaskarzinom gilt und auch in unserer Arbeit jene Patienten mit R0-Stadium ein deutlich längeres Überleben hatten, soll hier genauer auf die Definition von R0 und R1 eingegangen werden.

Ein R1-Stadium liegt vor, wenn histologisch Tumorzellen am Resektionsrand nachweisbar sind. Hingegen liegt ein R0-Stadium vor, wenn histologisch keine Tumorzellen am Resektionsrand nachweisbar sind. Zusätzlich erfolgt eine Einteilung in einen zirkumferentiell negativen Resektionsrand, wenn der Abstand der Tumorzellen zum Resektionsrand > 1 mm beträgt³³. Die prognostisch günstige Bedeutung eines R0-Stadiums mit einem Tumorabstand von $> 1,5$ mm wurde bereits in einer großen Studie gezeigt⁹⁶. Die Diskrepanz zwischen pathologischer R0-Klassifikation und dem gehäuften Auftreten von Lokalrezidiven führte dazu, dass die korrekte Einteilung im R-Stadium kritisch hinterfragt werden musste und der Verdacht bestand, dass möglicherweise nicht alle Tumorzellen entfernt wurden⁹⁷.

Zum besseren Verständnis muss das Wachstumsverhalten des duktales Adenokarzinoms des Pankreas näher beleuchtet werden. Diese wachsen diskontinuierlich und liegen nicht kompakt, sondern als einzelne Tumorzellnester vor. Zudem zeigen Pankreaskarzinome oftmals eine Perineuralscheideninfiltration (Pn1) und Lymphgefäßinfiltration (L1), welche ebenfalls diskontinuierlich stattfindet⁹⁷. Diese wurden in Studien als signifikante Prognosefaktoren herausgearbeitet⁹⁸. Somit besteht die Möglichkeit, dass nicht alle Tumorzellen im Hauptresektat miterfasst wurden und vereinzelte Tumorzellen in situ verblieben sein können. Dies würde bedeuten, dass man fälschlicherweise bei einem unerkannten Pn1-Stadium von einem R0-Stadium sprechen würde. Das heißt, dass die Grenzen zwischen R0 und R1 zu unscharf sind und möglicherweise eine Einteilung in ein R0-Stadium stattfindet, auch wenn systemisch ein R1-Stadium vorliegt. Eine große Studie konnte zudem zeigen, dass der Resektionsstatus (R0 und R1) beim Pankreaskarzinom kein unabhängiger Einflussfaktor auf das Überleben war⁹⁹.

Übertragen auf unsere Arbeit bedeutet dies, dass Patienten von einer zytoreduktiven Operation profitieren können, auch wenn nicht a priori eine R0-Resektion gelingen kann.

4.1.3 N-Status

Lymphknotenmetastasen gelten als entscheidende und unabhängige Prognosefaktoren für das Pankreaskarzinom ^{100,101}. Das Befallmuster der Lymphknoten beim Pankreaskarzinom verhält sich insofern ähnlich zum Ausbreitungsmuster des Pankreaskarzinoms, da auch hier ein diskontinuierlicher Befall stattfindet ¹⁰¹.

Ein positiver Lymphknotenstatus gilt als ungünstiger prognostischer Faktor, wobei vor allem die Lymphknotenlast und die Lymphknotenratio betrachtet werden müssen. In einer Studie von John et al. konnte der unabhängige prognostische Aussagewert der Lymphknotenlast und Lymphknotenratio gezeigt werden, welcher zudem der Aussagekraft des Residualtumors überlegen war ¹⁰². Es gibt viele weitere Studien, welche vor allem die Lymphknotenratio als einen der bedeutendsten Prognosefaktoren werten ¹⁰³⁻¹⁰⁵. Insofern ist auch hier die Überlegung, inwiefern bei einem N1 R0-Stadium von einer Entfernung der gesamten Tumorlast gesprochen werden kann, v. a. in Anbetracht der Tatsache, dass neben den entfernten metastasierten Lymphknoten weitere metastasierte Lymphknoten in situ vorhanden sein könnten.

In unserer Arbeit bezogen wir die Lymphknoten nicht als individuellen Prognosefaktor in unsere Analyse ein. Auf die Prognosefaktoren unserer Arbeit wird im Verlauf weiter eingegangen.

4.2 Postoperative Komplikationen

Als sekundäres Studienziel untersuchten wir, ob eine palliative Operation und Tumorreduktion bei fortgeschrittenem Tumorbefund mit einem höheren operativen Risiko in Form einer höheren Morbidität und Mortalität einhergeht. Insgesamt hatten nur neun Patienten (20 %) chirurgische Komplikationen. Hiervon entwickelten drei Patienten eine Pankreasfistel, zwei Patienten eine Blutung und drei Patienten mussten operativ revidiert werden. Ein Patient verstarb perioperativ. Es zeigte sich, dass selbst bei ausgedehnten Pankreasresektionen die Komplikationsrate vergleichbar war mit den Standard Pankreasresektionen an unserer Klinik. Diese Ergebnisse entsprechen den Daten von Lillemoe et al., welcher ebenfalls berichtet, dass palliative Pankreatikoduodenektomien an hochspezialisierten Zentren ohne erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsraten durchgeführt werden können ¹⁰⁶. Ebenso ist der Krankenhausaufenthalt der Patienten mit palliativen Pankreatikoduodenektomien nur

minimal verlängert verglichen zu Patienten, die traditionelle, operative palliative Maßnahmen wie beispielsweise Bypass-Operationen erhielten ¹⁰⁶. Dieser Aspekt ist vor allem von Bedeutung im Hinblick auf den Beginn der adjuvanten Chemotherapie. Jede postoperative Komplikation kann den Beginn einer adjuvanten Chemotherapie gefährden bzw. den Startzeitpunkt hinauszögern und somit die Gesamtprognose beeinträchtigen. In unserer Arbeit war der Beginn der Chemotherapie ein signifikanter Prognosefaktor für das Überleben ($p = 0,02$). Bereits in anderen Studien, wurde ein Zusammenhang zwischen dem Beginn der adjuvanten Chemotherapie und dem Gesamtüberleben beim Pankreaskarzinom aufgezeigt ^{107–109}.

4.3 Lebensqualität beim fortgeschrittenen Pankreaskopfkarzinom

Beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom spielt neben der meist kurzen Überlebenszeit die verbleibende Lebensqualität eine zentrale Rolle. Die Symptome, welche im weiteren Verlauf eines fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms auftreten, sind vor allem Ikterus durch Gallengangsobstruktion, Pruritus bei steigenden Bilirubinwerten und Magenausgangsstenosen mit Nausea und Emesis ¹⁸. Von diesen Symptomen sind in erster Linie Patienten mit einem Pankreaskopfkarzinom betroffen. In unserer Arbeit wurden aus diesem Grund nur Patienten mit einem Pankreaskopfkarzinom eingeschlossen und im Hinblick auf weitere interventionelle Maßnahmen untersucht.

Vor allem im Kontext von ausgedehnten nicht-kurativen Operationsverfahren muss die Lebensqualität berücksichtigt werden. Es gibt jedoch nur wenige Studien, die sich mit diesem Thema näher befassen. Walter et al. zeigten in einer Studie, in der palliative Resektionen mit *double loop* Bypässen verglichen wurden, dass es keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben oder der Lebensqualität gibt ¹¹⁰. Die Lebensqualität wurde dabei anhand des EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30*) bewertet. Der EORTC QLQ-C30 ist ein krebsspezifischer Fragebogen, der 30 Fragen zur Lebensqualität bei Krebspatienten beinhaltet. Der Fragebogen stellt Fragen zu Funktion (körperliche Fähigkeiten, Aufgaben, kognitiv, emotional, sozial), allgemeinen Symptomen (Müdigkeit, Schmerzen, Nausea/Emesis), beinhaltet eine globale QoL (*Quality of Life*) Gesundheitsskala und fragt nach weiteren Symptomen, die typischerweise bei Krebspatienten beobachtet werden (Dyspnoe, Appetitsverlust, Schlaflosigkeit,

Obstipation, Diarrhoe). Außerdem wird nach einer wahrgenommenen finanziellen Einschränkung gefragt. Jedoch ergaben die Auswertungen der Fragebögen zur Lebensqualität (zu den Zeitpunkten: präoperativ, Entlassung, 3 Monate postoperativ, 6 Monate postoperativ), dass die Gruppe der palliativen Resektionen eine eingeschränkte Lebensqualität angab. Funktionseinschränkungen in kognitiven und sozialen Bereichen wurden ebenfalls häufiger in der Gruppe der palliativen Resektionen angegeben ¹¹⁰.

Kuhlmann et al. verglichen in einer Patientenpopulation von 170 Patienten die palliative Resektion mit einem Bypass beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom und stellten fest, dass sowohl die Rate an Wiederaufnahmen ins Krankenhaus als auch die Dauer des Gesamtkrankenhausaufenthaltes vergleichbar waren. Es wurde somit ein aggressiveres chirurgisches Vorgehen empfohlen, da hierdurch eine gute Palliation erreicht wurde ⁸². Kostro et al. führten bei 54 Patienten mit potentiell resektablem Tumor eine Pankreatikoduodenektomie, eine doppelte Bypass-Operation oder lediglich eine Laparotomie durch. Zur Erhebung der Lebensqualität wurden im Anschluss von den Patienten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PAN26 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire PAN26*) Fragebögen beantwortet ¹¹¹. Der EORTC QLQ-PAN26 ist ein Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30, welcher speziell bei Pankreaskarzinompatienten angewandt wird. Er beinhaltet 26 Fragen zu Schmerzen, Änderungen von Ernährungsgewohnheiten, Ikterus, veränderter Darmtätigkeit, emotionalen Problemen, die mit der Erkrankung verbunden sind, und weiteren Symptomen (Kachexie, Verdauungsstörung, Flatulenz, trockener Mund, Geschmacksveränderungen) ¹¹².

Mit Hilfe dieser Fragebögen konnten keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität der Patientenpopulationen festgestellt werden. Dennoch bewerteten die meisten Patienten ihre Fragebögen nach einer Resektion tendenziell positiver als die Patienten, welche einen Bypass bekommen hatten. Die Patienten aus der Bypass-Gruppe gaben eine Verschlechterung ihrer Symptome an. Die Patienten aus der Resektionsgruppe gaben eine Verbesserung des emotionalen und körperlichen Status an. Dieses Phänomen könnte psychoonkologisch so erklärt werden, dass Patienten, bei denen eine Resektion des Tumors stattfand, eher an eine Verbesserung ihrer Erkrankung zu glauben schienen als diejenigen Patienten, die sich in der Bypass-Gruppe befanden. Ein Bypass lässt den Patienten eine Heilung unmöglich erscheinen ¹¹¹. Der Punkt der psychischen Einstellung zur Erkrankung ist von

entscheidender Bedeutung, da die Patienten die verbleibende Restüberlebenszeit mit dieser Einstellung leben. Jeder Aspekt, der den Patienten mehr Hoffnung für ihre verbleibende Lebenszeit gibt, kann entscheidend für die Lebensqualität sein.

In unserer Studie haben wir versucht, die Lebensqualität anhand von der Notwendigkeit weiterer palliativer invasiver Interventionen zu beurteilen. In der OP+Gem Gruppe benötigten nur zwei von 13 analysierten Patienten (15 %) eine endoskopische Intervention. Hingegen benötigten in der Gem Gruppe insgesamt 14 von 34 analysierten Patienten (41 %) endoskopische Stentimplantationen aufgrund von krankheitsbezogenen Symptomen während der Chemotherapie. Trotz der absoluten Differenz von 25,8 % in der Prävalenz zwischen den beiden Gruppen konnte nicht von einem signifikanten Unterschied ausgegangen werden ($X^2=2.79$, $DF=1$, $p=0.095$). Dieser Umstand ist jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die vergleichsweise geringe Stichprobengröße zurückzuführen. Trotz des nicht signifikanten Unterschieds deutet die absolute Differenz daher insgesamt auf eine höhere Notwendigkeit endoskopischer Interventionen in der Gem Gruppe hin.

Auch wenn wir diesen Parameter nicht in der gesamten Patientenpopulation untersuchen konnten, signalisieren diese Ergebnisse einen potentiellen Lebensqualitätsbenefit der Patienten, die sich in der OP+Gem Gruppe befanden. Um diese Tendenz zu bestätigen, sollten jedoch weitere Studien mit durchgehend gleichen Patientenzahlen durchgeführt werden. Außerdem müssen potentielle negative Faktoren wie beispielsweise verlängerte Krankenhausaufenthalte nach Operation, postoperative Schmerzen und/oder exokrine bzw. endokrine Pankreasinsuffizienz nach Pankreasresektion, die sich wiederum vorteilhaft in der Gem Gruppe auswirken könnten, in zukünftigen Studien genauer betrachtet werden.

4.4 Resektionskriterien beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom

Um weiter beurteilen zu können, ob der Ansatz einer primär operativen Therapie und einer nachfolgenden Gemcitabintherapie sinnvoll ist, ist eine exakte Definition von Resektionskriterien notwendig. Nach der aktuellen Leitlinie für die Behandlung des exokrinen Pankreaskarzinoms sollte das Ziel der Resektion die Entfernung im Gesunden sein (R0)³³.

In der Literatur werden zudem Kriterien einer grenzwertigen Resektabilität beschrieben,

wenn nach Ausschluß von Fernmetastasen eine Infiltration der V. mesenterica superior (sup.) bzw. V. portae ohne Stenosierung des Lumens bzw. eine Ummauerung der V. mesenterica sup./V. portae ohne gleichzeitige Ummauerung von nahegelegenen Arterien vorliegt. Weitere Kriterien sind ein kurzstreckiger venöser Gefäßverschluss durch einen Tumorthrombus oder eine Ummauerung des Tumors mit geeigneten Gefäßen zur Reanastomosierung proximal und distal. Des Weiteren sind eine Ummauerung der A. gastroduodenalis bis zur A. hepatica mit kurzstreckiger Ummauerung oder direktem Kontakt zur A. hepatica ohne Ausdehnung bis zum Truncus coeliacus oder eine Ummauerung der A. mesenterica sup. bis maximal 180° der Gefäßzirkumferenz Kriterien für eine grenzwertige Resektabilität³³. Diese Leitlinien sind angelehnt an die *NCCN Guidelines*, dem US-amerikanischen Expertenkonsens. Allerdings handelt es sich bei diesen Vorgaben um eine Einschätzung nach *Good Clinical Practice* (GCP) und somit um eine Empfehlung, zu der keine eindeutigen Daten anhand der aktuellen Literatur vorliegen.

In der Vergangenheit wurden operative Techniken immer weiter entwickelt und die Radikalität in der Pankreaschirurgie konnte kontinuierlich erweitert werden. Die chirurgische Exploration ist der Goldstandard in der Beurteilung der Resektabilität¹¹³ und auch von Bedeutung zur Erkennung okkultter Metastasen^{93,94}. Um die Resektabilität vor allem in den vielen fortgeschrittenen grenzwertigen Fällen ohne Exploration vorab gut einschätzen zu können, ist eine genaue Darstellung mittels CT oder MRT erforderlich. Anhand der zunehmend besseren Möglichkeiten zur radiologischen Resektabilitätsbewertung kann neben Aussagen zum Primärtumor auch eine detaillierte Beurteilung zum möglichen Ausmaß einer Gefäßinfiltration gemacht werden: Diese spielen beim Pankreaskarzinom eine sehr große Rolle in Bezug auf die präoperative Einschätzung der Resektionsmöglichkeiten¹¹⁴. Im präoperativen Staging ist mittels CT ein Tumorscore ermittelbar, der die Gefäßinfiltration beim Pankreaskarzinom beinhaltet und gerade bei *borderline* resezierbaren Pankreaskarzinomen von Relevanz ist¹¹⁵.

Analog zu den Studien von Shrikhande et al. und Klempnauer et al. überschritten wir die standardisierten Resektionskriterien für nicht-kurative Pankreasoperationen^{87,116}. Bei individuellen Patienten mit hepatischen oder lokal peritonealen Metastasen eines Pankreasadenokarzinoms führten wir Pankreastumorresektionen mit simultanen

Metastasenresektionen ohne eine erhöhte postoperative Morbidität oder Mortalität durch. Das Überleben der operierten Patienten nach primärer zytoreduktiver Operation war sogar signifikant erhöht im Vergleich zu der Gruppe, welche primär chemotherapeutisch behandelt wurde, obwohl es sich um Patienten handelte, die nicht „leitliniengerecht“ operiert worden waren. Ein solches Vorgehen kann sicherlich nur bei individuell ausgewählten Patienten durchgeführt werden. Von besonderer Bedeutung sind dabei das vorliegende Tumorstadium und allgemeine Resektionsrisiken. Außerdem sollten bei jedem Patienten der Allgemeinzustand, die Komorbiditäten sowie vorangegangene abdominale Operationen, die das operative Vorgehen erschweren können, in die Operationsindikation einbezogen werden. Die Variablen Vorerkrankung (Ja/Nein), sowie Lebermetastasen (Ja/Nein) hatten im Log Rank Test in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

4.5 Alternative Behandlungsmethoden

Angesichts der schlechten Prognose des fortgeschrittenen Pankreasadenokarzinoms sollten auch alternative Behandlungsmethoden in Betracht gezogen werden.

4.5.1 Neoadjuvante Therapieverfahren

Ein alternatives Behandlungskonzept ist die neoadjuvante Chemotherapie bzw. die neoadjuvante Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen, primär nicht resektablen Adenokarzinom des Pankreas. Der erwünschte Effekt dieser Therapie ist das sog. *downsizing* des Tumors mit dem Ziel einer Tumorsektion zu einem späteren Zeitpunkt^{117,118}. In den radiologischen Untersuchungen von Dudeja et al. wurden CT-Bilder von Patienten vor und nach neoadjuvanter Behandlung verglichen. Im Ergebnis konnte keine Verbesserung der Resektabilität gezeigt werden, sodass keiner der Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-resezierbarem Pankreaskarzinom einer operativen Therapie zugeführt werden konnte¹¹⁹. In einer Meta-Analyse von van Tienhoven et al. wurden zahlreiche Studien zum Effekt einer neoadjuvanten Radiochemotherapie untersucht. Die Ergebnisse der bis dato vorliegenden neoadjuvanten Studien waren noch ernüchternd¹²⁰. Inzwischen gibt es aktuellere Studien, welche zeigen, dass durch Chemotherapeutikaregime wie FOLFIRINOX initial nicht resezierbare fortgeschrittene Pankreaskarzinome in ein resezierbares Stadium

überführt werden konnten und anschließend erfolgreich operativ behandelt wurden^{121,122}.

Weitere Studien zu verschiedenen Protokollen laufen zur Zeit, wie z.B. die NEOLAP-Studie. Ziel dieser Studie ist die Anwendung der Chemotherapeutika Gemcitabin/nab-Paclitaxel und FOLFIRINOX als Neoadjuvanzien in lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten Pankreaskarzinompatienten, um eine Konversion des Tumors in ein resezierbares Stadium zu untersuchen. Ebenso untersucht die CONKO-007-Studie den Effekt einer Radiochemotherapie im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie nach Induktionschemotherapie mit drei Zyklen Gemcitabin oder sechs Zyklen FOLFIRINOX bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem, nicht metastasiertem Pankreaskarzinom. Gemcitabin wird in 5 Zyklen als das Chemotherapeutikum im Radiochemoregime appliziert. Im chemotherapeutischen Regime wird das Chemotherapeutikum durch die Induktionstherapie bestimmt. 11 Wochen nach der Randomisierung wird die Operabilität und als primärer Endpunkt das Gesamtüberleben untersucht.

4.5.2 Adjuvante Radiochemotherapie

Die adjuvante Radiochemotherapie als alternatives Verfahren zur alleinigen adjuvanten Chemotherapie wird ebenfalls diskutiert. Beim Pankreaskarzinom zeigte die adjuvante Radiochemotherapie in der ESPAC-1 Studie allerdings einen nachteiligen Effekt⁴³. Nach der aktuellen Datenlage gibt es keine Hinweise darauf, dass eine adjuvante Radiochemotherapie beim Pankreaskarzinom der standardisierten adjuvanten Chemotherapie vorgezogen werden sollte¹²³. Skinner et al. führten ein vierfaches Chemotherapieregime mit zeitgleicher Radiotherapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom durch. Die Patienten waren zuvor als nicht-resezierbar oder *borderline* resezierbar eingestuft worden. Nach Reevaluation sechs bis acht Wochen später konnten bei fünf Patienten tumorfreie Resektionsränder erzielt werden. Die Autoren sehen daher einen möglichen Stellenwert der kombinierten Radiochemotherapie¹²⁴. Ren et al. hingegen führten eine Meta-Analyse zum Thema adjuvante Therapie bei resezierbarem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom durch und konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen adjuvanter Radiochemotherapie und alleiniger Resektion feststellen¹²⁵.

4.6 Prognostische Faktoren

In unserer Studie versuchten wir, neben der reinen Analyse der Überlebenszeit prognostische Faktoren herauszufiltern, die einen positiven Effekt auf das Überleben hatten. In der Analyse prognostischer Faktoren unterteilten wir unsere Patientenpopulation in Subgruppen, um mögliche vorteilhafte Patientencharakteristika herauszufiltern. Die Identifizierung prognostischer Faktoren kann im Hinblick auf zukünftige Entscheidungen bezüglich einer Indikationsstellung zur palliativen Resektion wegweisend sein. In unserer Studie wurden als prognostisch vorteilhafte Kriterien ermittelt: ältere Patienten (> 60 Jahre), ein CA 19-9 Wert < 1000 U/ml, ein guter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %) und das männliche Geschlecht.

4.6.1 Performance Status

Ein guter Karnofsky Performance Status > 80% wurde in unserer Analyse als ein prognostisch günstiger Faktor gewertet. Diese These wird auch in der Literatur unterstützt ^{126,127}. In manchen Quellen wird der Performance Status sogar als der bedeutendste prognostische Faktor in allen Stadien des Pankreaskarzinoms gewertet ¹²⁸. Dies bedeutet, dass gerade bei Patienten mit einem guten Performance Status trotz fortgeschrittenen Stadiums, eine palliative Pankreasresektion in Erwägung gezogen werden sollte. Meistens ist der Karnofsky-Index zudem vor allem bei Diagnosestellung noch hoch, weshalb zu diesem Zeitpunkt bereits eine palliative Resektion erfolgen sollte. Eine Bypassoperation wie z.B. eine Gastroenterostomie oder biliodigestive Anastomose im Verlauf findet letztendlich in einer noch fortgeschritteneren Situation bei schlechterem Karnofsky-Index statt und könnte dem Patienten durch eine frühzeitige palliative Pankreasresektion erspart werden.

4.6.2 Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9)

In der Analyse prognostischer Faktoren ermittelten wir, dass Patienten mit einem CA 19-9 Wert < 1000 U/ml einen Überlebensvorteil gegenüber den Patienten mit einem höheren Wert hatten. Diese Angabe entspricht den Daten in der aktuellen Literatur über den CA 19-9 Wert, welche Patienten mit einem niedrigen CA 19-9 Wert einen prognostisch besseren Verlauf beim fortgeschrittenen ^{126,129,130} und auch resezierbaren Pankreaskarzinom vorhersagen ^{131,132}.

4.6.3 Männliches Geschlecht

Als ein weiterer prognostisch günstiger Faktor in unserer Patientenpopulation wurde das männliche Geschlecht gewertet. Männliche Patienten lebten länger als die weiblichen Patienten. In vielen Studien wird das Geschlecht nicht als einflussender Faktor auf das Überleben gewertet. In anderen Studien hingegen stellt das weibliche Geschlecht ein vorteilhaftes Patientenmerkmal dar ¹³¹.

4.6.4 Alter als OP-Indikation

In unserer Analyse ermittelten wir, dass ein Alter über 60 Jahre einen vorteilhaften Effekt auf das Gesamtüberleben hatte. In der Literatur findet man häufiger Angaben darüber, dass jüngere Patienten ein besseres Überleben beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom haben als ältere Patienten ¹²⁹. Häufig werden ältere Patienten rein aufgrund ihres Alters oder aufgrund ihrer Komorbiditäten gar nicht mehr einer operativen Therapie zugeführt. Unsere Daten zeigen, dass in Einzelfällen eine operative Therapie bei lokal fortgeschrittenem Tumor auch in einem fortgeschrittenen Alter sinnvoll sein kann.

4.6.5 Beginn der Chemotherapie

Als weiterer prognostischer Faktor zeigt diese Arbeit, dass sich die Überlebenszeit signifikant verringerte je später die Chemotherapie begonnen wurde ($p = 0,02$). Wie bereits andere Studien unter anderem auch aus unserem Haus gezeigt haben ist eine zügige Initiierung der Chemotherapie essentiell, da der verzögerte Beginn einer adjuvanten Therapie die Gesamtprognose verschlechtert ^{107–109}.

Es ist insofern sinnvoll, durch individuelle Patientenauswahl und der Einschätzung des operativen Risikos geeignete Patienten der operativen Therapie zuzuführen, bei denen weniger postoperative Komplikationen erwartet werden. Basierend auf den Ergebnissen unserer Untersuchung könnte man somit ableiten, dass bei Patienten, bei denen voraussichtlich weder eine R0 M1 Situation noch eine R2 M0 Situation erreicht werden kann, umgehend eine palliative Chemotherapie eingeleitet werden sollte.

Durch inzwischen immer potentere, moderne Chemotherapieregime wie nab-Paclitaxel/Gemcitabin und FOLFIRINOX, durch welche signifikant längere mediane Überlebenszeiten von 8,5 Monaten ⁴⁹ und 11,1 Monaten ⁵⁰ erreicht werden konnten,

könnte die palliative Pankreaschirurgie einen anderen Stellenwert erlangen. Durch geeignete Patientenselektion kann je nach Performance Status und weiteren Prognosefaktoren ein individuell optimiertes Therapiekonzept erstellt werden. Im Rahmen von Zweitmeinungen beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom kann im Zuge der Bildung von Zentren mit geringer perioperativer Morbidität und Mortalität eine primär palliative Resektion individuell vertretbar sein und die Möglichkeit für ein alternatives Therapiekonzept bilden.

4.7 Studienkritik

Als Kritik an unserer Studie ist in erster Linie das retrospektive Studiendesign zu erwähnen. Durch das retrospektive Studiendesign sind mögliche Selektionsbias nicht auszuschließen. Die Möglichkeit der Auswahl von Patienten mit einem schlechteren Verlauf in der Gem Gruppe war gegeben, sodass die Möglichkeit bestand Ein- und Ausschlusskriterien nicht objektiv anzuwenden.

Ärzte und Patienten wurden nicht verblindet und eine neutrale Randomisierung zum jeweiligen Therapiearm konnte nicht erfolgen. Prätherapeutisch hätten noch weitere standardisierte Patientencharakteristika erhoben werden können, um vor der Intervention absolut einheitliche Patientengruppen zu bilden. Ebenso ist zu bemängeln, dass nicht alle Patientendaten, insbesondere nach der primären Behandlung, vorhanden waren und somit keine exakte Aussage über die Lebensqualität erfolgen konnte. Ebenso ist die Datenlage nach Einleitung der Chemotherapie lückenhaft, da nicht bei allen Patienten ein follow-up bezüglich ihres chemotherapeutischen Regimes und der weiteren invasiven Maßnahmen erhoben werden konnte.

Auch die statistische Testung muss kritisch betrachtet werden, da jede Signifikanztestung einen möglichen Alpha-Fehler (Fehler 1. Art) in Höhe des festgelegten Signifikanzwertes birgt.

Dennoch können wir mit unserer Studie eine Tendenz anzeigen und Anlass für weitere Studien zu dieser Fragestellung geben. Nach Möglichkeit sollten prospektive Studien mit größeren Patientenzahlen zu diesem Thema durchgeführt werden.

4.8 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass eine palliative Pankreasresektion mit einer konsekutiven Gemcitabin-basierten palliativen Chemotherapie ohne größere Komplikationen durchgeführt werden kann und zu einer Verlängerung der Lebenszeit der betroffenen Patienten führt. Gleichzeitig wird dies mit einer Verbesserung ihrer Lebensqualität erreicht, da Folgeinterventionen seltener notwendig werden. Hiermit stützen wir die Ergebnisse der aktuellen Literatur, welche eine Pankreasresektion auch bei fortgeschrittenem Tumorstadium und bei geeigneten individuell selektierten Patienten rechtfertigen. Durch die Fortschritte sowohl in der chirurgischen Expertise als auch im prä-, intra-, und postoperativen Management können heutzutage geeignete Patienten für eine operative Therapie ausgewählt werden und die postoperative Morbidität reduziert werden. Anhand eines primär palliativ intendierten, primär zytoreduktiven chirurgischen Therapiekonzepts kann daher bei individuell ausgewählten Patienten eine Reduktion weiterer Krankenhausaufenthalte sowie weiterer invasiver chirurgischer bzw. endoskopischer Verlaufsinterventionen erreicht werden.

Patienten, bei denen eine R0 M1- oder R2 M0-Situation erreicht werden konnte, hatten in unserer Analyse den größten Überlebensvorteil durch eine palliative Operation. Als prognostisch begünstigende Faktoren konnten wir ein Alter > 60 Jahre, einen CA 19-9 Wert < 1000, einen Karnofsky-Index > 80 % und das männliche Geschlecht identifizieren. Die konsekutive Therapie mit einem Gemcitabin-basierten chemotherapeutischen Regime konnte in unserem Patientenkollektiv, auch bei vorangegangener Operation, zeitnah initiiert werden. Im Kontext der modernen palliativen Chemotherapieregime mit FOLFIRINOX und nab-Paclitaxel/Gemcitabin kann die palliative Pankreasresektion zudem einen gänzlich neuen Stellenwert erlangen.

5 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut Hrsg. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2010:36–39.
2. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2012. 137 (2012) (Accessed March 5, 2014, at http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2012.pdf)
3. Krebs in Deutschland 2009/2010 (Accessed March 5, 2014, at <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.html>)
4. Yeo TP, Lowenfels AB. Demographics and epidemiology of pancreatic cancer. *Cancer J* 2012;18(6):477–84.
5. Du W, Touchette D, Vaitkevicius VK, Peters WP, Shields AF. Cost analysis of pancreatic carcinoma treatment. *Cancer* 2000;89(9):1917–1924.
6. Brand RE, Lynch HT. Hereditary pancreatic adenocarcinoma. A clinical perspective. *Med Clin North Am* 2000;84(3):665–675.
7. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393(4):535–545.
8. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, Kraft P, Mendelsohn JB, Hartge P, Canzian F, Steplowski E, Arslan AA, Gross M, Helzlsouer K, Jacobs EJ, LaCroix A, Petersen G, Zheng W, Albanes D, Amundadottir L, Bingham SA, Boffetta P, Boutron-Ruault MC, Chanock SJ, Clipp S, Hoover RN, Jacobs K, Johnson KC, Kooperberg C, Luo J, Messina C, Palli D, Patel AV, Riboli E, Shu XO, Rodriguez Suarez L, Thomas G, Tjønneland A, Tobias GS, Tong E, Trichopoulos D, Virtamo J, Ye W, Yu K, Zeleniuch-Jacquette A, Bueno-de-Mesquita HB, Stolzenberg-Solomon RZ. A pooled analysis of second primary pancreatic cancer. *Am J Epidemiol* 2009;170(4):403–413.
9. Vrieling A, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Michaud DS, Severinsen MT, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, Rohrmann S, Boeing H, Nöthlings U, Trichopoulou A, Moutsiou E, Dilis V, Palli D, Krogh V, Panico S, Tumino R, Vineis P, Van Gils CH, Peeters PHM,

- Lund E, Gram IT, Rodríguez L, Agudo A, Larrañaga N, Sánchez MJ, Navarro C, Barricarte A, Manjer J, Lindkvist B, Sund M, Ye W, Bingham S, Khaw KT, Roddam A, Key T, Boffetta P, Duell EJ, Jenab M, Gallo V, Riboli E. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J cancer. J Int du cancer* 2010;126(10):2394–2403.
10. Tramacere I, Scotti L, Jenab M, Bagnardi V, Bellocco R, Rota M, Corrao G, Bravi F, Boffetta P, La Vecchia C. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J cancer. J Int du cancer* 2000;126(6):1474–1486.
 11. Becker AE, Hernandez YG, Frucht H, Lucas AL. Pancreatic ductal adenocarcinoma: risk factors, screening, and early detection. *World J Gastroenterol* 2014;20(32):11182–98.
 12. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJA, Griffin C, Cameron JL, Yeo CJ, Kern S, Hruban RH. Prospective Risk of Pancreatic Cancer in Familial Pancreatic Cancer Kindreds. *Cancer Res* 2004;64(7):2634–2638.
 13. Matsubayashi H. Familial pancreatic cancer and hereditary syndromes: screening strategy for high-risk individuals. *Pancreas* 2011;46(11):1249-59.
 14. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington De González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005;92(11):2076–2083.
 15. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2007;120(9):1993–1998.
 16. Kluijft I, Cats A, Fockens P, Nio Y, Gouma DJ, Bruno MJ. Atypical familial presentation of FAMMM syndrome with a high incidence of pancreatic cancer: case finding of asymptomatic individuals by EUS surveillance. *J Clin Gastroenterol* 2009;43(9):853–857.
 17. Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(18):1358–1365.
 18. Freelove R, Walling AD. Pancreatic cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2006;73(3):485–492.
 19. Hua YP, Liang LJ, Peng BG, Li SQ, Huang JF. Pancreatic head carcinoma: clinical analysis of 189 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int. HBPD INT* 2009;8(1):79–84.
 20. Holly EA, Chaliha I, Bracci PM, Gautam M. Signs and symptoms of pancreatic

cancer: a population-based case-control study in the San Francisco Bay area. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2004;2(6):510–517.

21. Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC, Brambs HJ, Feuerbach S, Grabenbauer G, Hahn S, Heinemann V, Hohenberger W, Langrehr JM, Lutz MP, Micke O, Neuhaus H, Neuhaus P, Oettle H, Schlag PM, Schmid R, Schmiegel W, Schlottmann K, Werner J, Wiedenmann B, Kopp I. [Carcinoma of the pancreas: summary of guidelines 2007, issued jointly by 15 German specialist medical societies]. *Dtsch medizinische Wochenschrift* 1946, 2007;132(33):1696–700.
22. Fitzgerald JEF, White MJ, Lobo DN. Courvoisier's gallbladder: law or sign? *World J Surg* 2009;33(4):886–891.
23. Molina V, Visa L, Conill C, Navarro S, Escudero J, Auge J, Filella X, Lopez-Boado M, Ferrer J, Fernandez-Cruz L, Molina R. CA 19–9 in pancreatic cancer: retrospective evaluation of patients with suspicion of pancreatic cancer. *Tumor Biol* 2012;33(3):799–807.
24. Reissfelder C, Koch M, Büchler MW, Weitz J. Pankreaskarzinom. *Der Chir* 2007;78(11):1059–1072.
25. Michl P, Pauls S, Gress TM. Evidence-based diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20(2):227–251.
26. Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 2003;139(7):547–557.
27. Smith SL, Rajan PS. Imaging of pancreatic adenocarcinoma with emphasis on multidetector CT. *Clin Radiol* 2004;59(1):26–38.
28. Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H, Choi H, David C, DuBrow RA, Broemeling LD, Cleary KR, Charnsangavej C. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. *Ajr Am J Roentgenol* 2004;182(3):619–623.
29. Bruns CJ, Assmann G, Belka C, Fuchs M, Heinemann V, Kleeff J, Schlesinger-Raab A, Wagner A, Wilkowski R, Friess H. *Karzinome des exokrinen Pankreas und der periampullären Region*. München, W. Zuckschwerdt, 2010.
30. Klimstra DS, Pitman MB, Hruban RH. An algorithmic approach to the diagnosis of pancreatic neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(3):454–464.
31. Klimstra DS. Noductal neoplasms of the pancreas. *Mod Pathol* 2007;20 Suppl 1(1s):94–112.
32. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*

- NLM Catalog – NCBI, 2010:310. (Accessed June 20, 2014, at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101511218>)
33. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 1.0, 2013, AWMF Registernummer: 032-010OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>. (Accessed June 20, 2014, at http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-010OLI_S3_Exokrines_Pankreaskarzinom_21112013.pdf)
 34. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Gutberlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein WO, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: A randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc* 2007;297(3):267–277.
 35. Beger HG, Gansauge F. Master of surgery in *Archiv für Klinische Chirurgie*. Langenbecks Arch Surg. Dtsch Gesellschaft für Chir 2010;395(Suppl 1):17–21.
 36. Kausch W. Das Karzinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung. *Beiträge zur Klin Chir* 1912;78:439–486.
 37. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. TREATMENT OF CARCINOMA OF THE AMPULLA OF VATER. *Ann Surg* 1935;102(4):763–779.
 38. Whipple AO. Present-Day Surgery of the Pancreas. *N Engl J Med* 1942;226(13):515–526.
 39. Traverso LW, Longmire WP. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surgery gynecology obstetrics* 1978;146(6):959–962.
 40. Keck T, Makowiec F, Adam U, Hopt UT. Does hospital volume have influence on the results of pancreatic surgery? *Zentralbl Chir* 2007;132(1):26–31.
 41. Bahra M, Jacob D. Surgical palliation of advanced pancreatic cancer. *Recent Results Cancer Research* 2008;177:111–120.
 42. Klein F, Puhl G, Guckelberger O, Pelzer U, Pullankavumkal JR, Guel S, Neuhaus P, Bahra M. The impact of simultaneous liver resection for occult liver metastases of pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterol Res Pr* 2012;2012:939350.
 43. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Büchler MW. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *The New England Journal of*

Medicine 2004;350(12):1200-1210.

44. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 1997;15(6):2403-2413.
45. Pelzer U, Sinn M, Stieler J, Riess H. [Multimodal treatment of pancreatic cancer.]. *Internist (Berl)*, 2014;55(1):31-36.
46. Neoptolemos J, Büchler M, Stocken DD, Ghaneh P, Smith D, Bassi C, Moore M, Cunningham D, Dervenis C, Goldstein D. ESPAC-3(v2): A multicenter, international, open-label, randomized, controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) versus gemcitabine (GEM) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(18S) (Meeting Abstr. LBA4505).
47. Inal A, Kos FT, Algin E, Yildiz R, Dikiltas M, Unek IT, Colak D, Elkiran ET, Helvacı K, Geredeli C, Dane F, Balakan O, Kaplan MA, Durnali AG, Harputoglu H, Goksel G, Ozdemir N, Buyukberber S, Gumus M, Kucukoner M, Ozkan M, Uncu D, Benekli M, Isikdogan A. Gemcitabine alone versus combination of gemcitabine and cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a retrospective analysis of multicenter study. *Neoplasma* 2012;59(3):297–301.
48. Butturini G, Stocken DD, Wente MN, Jeekel H, Klinkenbijn JHG, Bakkevold KE, Takada T, Amano H, Dervenis C, Bassi C, Büchler MW, Neoptolemos JP. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2008;143(1):75–83; discussion 83.
49. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369(18):1691–703.
50. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachelot JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817–25.
51. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomised trial of

- endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Gastrointestinal Endoscopy* 1995;42(3):1655-1660.
52. Andersson B, Aho U, Pendse M, Nilsson J, Tingstedt B, Andersson R. Gemcitabine treatment in pancreatic cancer – prognostic factors and outcome. *Ann Gastroenterol* 2007;20(2):130–137.
53. Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, Smyrk TC, Zhang L, Qin R, Gullerud RE, Donohue JH, Nagorney DM, Farnell MB. Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? *Ann Surg* 2008;247(3):456–462.
54. Richter A, Niedergethmann M, Sturm JW, Lorenz D, Post S, Trede M. Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience. *World J Surg* 2003;27(3):324–329.
55. Garcea G, Dennison AR, Pattenden CJ, Neal CP, Sutton CD, Berry DP. Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature. *JOP J Pancreas* 2008;9(2):99–132.
56. Howard TJ, Krug JE, Yu J, Zyromski NJ, Schmidt CM, Jacobson LE, Madura JA, Wiebke EA, Lillemoe KD. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 2006;10(10):1338–1345, discussion 1345–1346.
57. Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Pathology, A R of Tumors of the Pancreas. American Registry of Pathology in collaboration with the Armed Forces Institute of Pathology, 2007. (Accessed July 26, 2014 at <http://books.google.co.in/books?id=hxbcGAAACAAJ>)
58. Hertel LW, Boder GB, Kroin JS, Rinzel SM, Poore GA, Todd GC, Grindey GB. Evaluation of the antitumor activity of gemcitabine (2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine). *Cancer Res* 1990;50(14):4417–22.
59. Heinemann V, Hertel LW, Grindey GB, Plunkett W. Comparison of the cellular pharmacokinetics and toxicity of 2',2'-difluorodeoxycytidine and 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine. *Cancer Res* 1988;48(14):4024–31.
60. Huang P, Chubb S, Hertel LW, Grindey GB, Plunkett W. Action of 2',2'-difluorodeoxycytidine on DNA synthesis. *Cancer Res* 1991;51(22):6110–7.
61. Gandhi V, Plunkett W. Modulatory activity of 2',2'-difluorodeoxycytidine on the phosphorylation and cytotoxicity of arabinosyl nucleosides. *Cancer Res* 1990;50(12): 3675–80.
62. Aapro MS, Martin C, Hatty S. Gemcitabine--a safety review. *Anticancer Drugs*

1998;9(3):191–201.

63. Karnofsky D, Burchenal J. in *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. Columbia University Press, 1948;27(17):191–205.
64. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205–13.
65. Bassi C, Butturini G, Molinari E, Mascetta G, Salvia R, Falconi M, Gumbs A, Pederzoli P. Pancreatic Fistula Rate after Pancreatic Resection. *Digestive Surgery* 2004;21(1):54–59.
66. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Yeo CJ, Büchler MW. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery* 2007;142(1):20–5.
67. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Traverso LW, Yeo CJ, Büchler MW. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2007;142(5):761–8.
68. Yates F. Contingency table involving small numbers and the X² test. Supplement to the *Journal of the Royal Statistical Society* 1934;1(2):217-235.
69. Fisher RA. On the interpretation of X² from contingency tables, and the calculation of P. *Journal of the Royal Statistical Society* 1922;85(1):87-94.
70. Student. The Probable Error of a Mean. *Biometrika* 1908;6(1):1-25.
71. Mann H, Whitney D. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Annals of Mathematical Statistics* 1947;18(1):50-60.
72. Shapiro SS, Wilk MB. An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples). *Biometrika* 1965;52(3/4):591-611.
73. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association* 1958;53(282):457–481.
74. Hosmer DW, Lemeshow S, May S. *Applied Survival Analysis. Regression Modeling of Time-to-Event Data*, 2. Edition. Wiley: Hoboken, NJ, 2008;41:411.
75. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemotherapy Reports* 1966;50:163–170.

76. Cox D. Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society B* 1972;34(2):187-220.
77. Halperin DM, Varadhachary GR. Resectable, borderline resectable, and locally advanced pancreatic cancer: what does it matter? *Curr Oncol Rep* 2014;16(2):366.
78. Sarr MG, Cameron JL. Surgical palliation of unresectable carcinoma of the pancreas. *World J Surg* 1984;8(6):906–18.
79. Goulart BHL, Clark JW, Lauwers GY, Ryan DP, Grenon N, Muzikansky A, Zhu AX. Long term survivors with metastatic pancreatic adenocarcinoma treated with gemcitabine: a retrospective analysis. *J Hematol Oncol* 2009;2:13.
80. Pawlik TM, Scoggins CR, Thomas MB, Vauthey JN. Advances in the surgical management of liver malignancies. *Cancer J* 2004;10(2):74–87.
81. Hüser N, Michalski CW, Schuster T, Friess H, Kleeff J. Systematic review and meta-analysis of prophylactic gastroenterostomy for unresectable advanced pancreatic cancer. *Br J Surg* 2009;96(7):711–9.
82. Kuhlmann K, de Castro S, van Heek T, Busch O, van Gulik T, Obertop H, Gouma D. Microscopically incomplete resection offers acceptable palliation in pancreatic cancer. *Surgery* 2006;139(2):188–96.
83. Lavu H, Mascaro AA, Grenda DR, Sauter PK, Leiby BE, Croker SP, Witkiewicz A, Berger AC, Rosato EL, Kennedy EP, Yeo CJ. Margin positive pancreaticoduodenectomy is superior to palliative bypass in locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2009;13(11):1937–46, discussion 1946–7.
84. Adham M, Jaeck D, Le Borgne J, Oussoultzougrou E, Chenard-Neu MP, Mosnier JF, Scoazec JY, Mornex F, Partensky C. Long-term survival (5-20 years) after pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a series of 30 patients collected from 3 institutions. *Pancreas* 2008;37(4):352–7.
85. Zanini N, Lombardi R, Masetti M, Giordano M, Landolfo G, Jovine E. Surgery for isolated liver metastases from pancreatic cancer. *Updates Surg* 2015;67(1):19–25.
86. Seelig SK, Burkert B, Chromik AM, Tannapfel A, Uhl W, Seelig MH. Pancreatic resections for advanced M1-pancreatic carcinoma: the value of synchronous metastasectomy. *HPB Surg* 2010;2010:579672.
87. Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C, Weitz J, Hinz U, Esposito I, Schmidt J, Friess H, Büchler MW. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14(1):118–27.

88. Shimoda M, Mori S, Kita J, Sawada T, Kubota, K. Results of pancreaticoduodenectomy with portal or superior mesenteric vein resection for locally advanced pancreatic head cancer. *Hepatogastroenterology* 2013;60(128):2094–8.
89. He J, Page AJ, Weiss M, Wolfgang CL, Herman JM, Pawlik TM. Management of borderline and locally advanced pancreatic cancer: where do we stand? *World J Gastroenterol* 2014;20(9):2255–66.
90. Gleisner AL, Assumpcao L, Cameron JL, Wolfgang CL, Choti MA, Herman JM, Schulick RD, Pawlik TM. Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified? *Cancer* 2007;110(11):2484–92.
91. Tachezy M, Bockhorn M, Gebauer F, Vashist YK, Kaifi JT, Izbicki, JR. Bypass surgery versus intentionally incomplete resection in palliation of pancreatic cancer: is resection the lesser evil? *J Gastrointest Surg* 2011;15(5):829–35.
92. Gluth A, Werner J, Hartwig W. Surgical resection strategies for locally advanced pancreatic cancer. *Langenbeck's Arch Surg / Dtsch Gesellschaft für Chir* 2015;400(7):757–65.
93. 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* 2014;218(6):1201–6.
94. Gaujoux S, Allen PJ. Role of staging laparoscopy in peri-pancreatic and hepatobiliary malignancy. *World J Gastrointest Surg* 2010;2(9):283–90.
95. Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN, Blaszkowsky LS, Castillo CFD, Deshpande V, Hong TS, Kwak EL, Lauwers GY, Ryan DP, Wargo JA, Lillemoe KD, Ferrone CR. Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a 'true' R0 resection? *Ann Surg* 2013;257(4):731–6.
96. Chang DK, Johns AL, Merrett ND, Gill AJ, Colvin EK, Scarlett CJ, Nguyen NQ, Leong RWL, Cosman PH, Kelly MI, Sutherland RL, Henshall SM, Kench JG, Biankin AV. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(17):2855–62.
97. Munding J, Uhl W, Tannapfel A. [R classification and pancreatic ductal adenocarcinoma--R 0 is R 0]. *Z Gastroenterol* 2011;49(10):1423–7.
98. Chen JWC, Bhandari M, Astill DS, Wilson TG, Kow L, Brooke-Smith M, Toouli J, Padbury RTA. Predicting patient survival after pancreaticoduodenectomy for malignancy: histopathological criteria based on perineural infiltration and

- lymphovascular invasion. *HPB (Oxford)* 2010;12(2):101–8.
99. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, Hwang R, Vauthey JN, Abdalla EK, Lee JE, Pisters PWT, Evans DB. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007;246(1):52–60.
100. Massucco P, Ribero D, Sgotto E, Mellano A, Muratore A, Capussotti L. Prognostic significance of lymph node metastases in pancreatic head cancer treated with extended lymphadenectomy: not just a matter of numbers. *Ann Surg Oncol* 2009;16(12):3323–32.
101. Kanda M, Fujii T, Nagai S, Kodera Y, Kanzaki A, Sahin TT, Hayashi M, Yamada S, Sugimoto H, Nomoto S, Takeda S, Morita S, Nakao A. Pattern of lymph node metastasis spread in pancreatic cancer. *Pancreas* 2011;40(6):951–5.
102. John BJ, Naik P, Ironside A, Davidson BR, Fusai G, Gillmore R, Watkins J, Rahman SH. Redefining the R1 resection for pancreatic ductal adenocarcinoma: tumour lymph nodal burden and lymph node ratio are the only prognostic factors associated with survival. *HPB (Oxford)* 2013;15(9):674–80.
103. Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, Winter JM, Assumpcao L, Lillemoe KD, Wolfgang C, Hruban RH, Schulick RD, Yeo CJ, Choti MA. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery* 2007;141(5):610–8.
104. Riediger H, Keck T, Wellner U, zur Hausen A, Adam U, Hopt UT, Makowiec F. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2009;13(7):1337–44.
105. House MG, Gönen M, Jarnagin WR, D'Angelica M, DeMatteo RP, Fong Y, Brennan MF, Allen PJ. Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2007;11(11):1549–55.
106. Lillemoe KD, Cameron JL, Yeo CJ, Sohn TA, Nakeeb A, Sauter PK, Hruban RH, Abrams RA, Pitt HA. Pancreaticoduodenectomy. Does it have a role in the palliation of pancreatic cancer? *Ann Surg* 1996;223(6):718–25; discussion 725–8.
107. Kamphues C, Bova R, Schricke D, Hippler-Benscheidt M, Klauschen F, Stenzinger A, Seehofer D, Glanemann M, Neuhaus P, Bahra M. Postoperative complications deteriorate long-term outcome in pancreatic cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19(3):856–63.

108. Merkow RP, Bilimoria KY, Tomlinson JS, Paruch JL, Fleming JB, Talamonti MS, Ko CY, Bentrem DJ. Postoperative Complications Reduce Adjuvant Chemotherapy Use in Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg* 2014;260(2):372-7.
109. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Kondo N, Nakagawa N, Sasaki H, Sueda T. Early initiation of adjuvant chemotherapy improves survival of patients with pancreatic carcinoma after surgical resection. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71(2):419–29.
110. Walter J, Nier A, Rose T, Egberts JH, Schafmayer C, Kuechler T, Broering DC, Schniewind B. Palliative partial pancreaticoduodenectomy impairs quality of life compared to bypass surgery in patients with advanced adenocarcinoma of the pancreatic head. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(9):798–804.
111. Kostro J, Sledziński Z. Quality of life after surgical treatment of pancreatic cancer. *Acta Chir Belg* 2008;108(6):679–84.
112. Quality of Life | EORTC. (Accessed 2015, January 11 at <http://groups.eortc.be/qol/>)
113. Bahra M, Neumann U. Surgical techniques for resectable pancreatic cancer. *Recent Results Cancer Res* 2008;177:29–38.
114. Denecke T, Grieser C, Neuhaus P, Bahra M. Radiologic Resectability Assessment in Pancreatic Cancer. *Rofo* 2014;186(1):23–29.
115. Marinelli T, Filippone A, Tavano F, Fontana A, Pellegrini F, Königer J, Richter GM, Bonomo L, Büchler MW, di Sebastiano P, di Mola FF. A tumour score with multidetector spiral CT for venous infiltration in pancreatic cancer: influence on borderline resectable. *Radiol Med* 2014;119(5):334–42.
116. Klempnauer J, Ridder GJ, Piso P, Pichlmayr R. [Is liver resection in metastases of exocrine pancreatic carcinoma justified?]. *Chirurg*. 1996;67(4):366–70.
117. McClaine RJ, Lowy AM, Sussman JJ, Schmulewitz N, Grisell DL, Ahmad SA. Neoadjuvant therapy may lead to successful surgical resection and improved survival in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2010;12(1):73–9.
118. Richter J, Saif MW. Locally advanced pancreatic adenocarcinoma: where are we and where are we going? Highlights from the '2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium'. Orlando, FL, USA. January 22-24, 2010. *JOP* 2010;11(2):139–43.
119. Dudeja V, Greeno EW, Walker SP, Jensen EH. Neoadjuvant

- chemoradiotherapy for locally advanced pancreas cancer rarely leads to radiological evidence of tumour regression. *HPB (Oxford)* 2013;15(9):661–7.
120. van Tienhoven G, Gouma DJ, Richel DJ. Neoadjuvant chemoradiotherapy has a potential role in pancreatic carcinoma. *Ther Adv Med Oncol* 2011;3(1):27–33.
 121. Nitsche U, Wenzel P, Siveke JT, Braren R, Holzapfel K, Schlitter AM, Stöß C, Kong B, Esposito I, Erkan M, Michalski CW, Friess H, Kleeff J. Resectability After First-Line FOLFIRINOX in Initially Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Single-Center Experience. *Ann Surg Oncol* 2015;22(Suppl 3):1212–20.
 122. Sadot E, Doussot A, O'Reilly EM, Lowery MA, Goodman KA, Do RKG, Tang LH, Gönen M, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Kingham TP, Jarnagin WR, Allen PJ. FOLFIRINOX Induction Therapy for Stage 3 Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22(11):3512–21.
 123. Oettle H, Neuhaus P. Adjuvant therapy in pancreatic cancer: a critical appraisal. *Drugs* 2007;67(16):2293–310.
 124. Ng J, Zhang C, Gidea-Addeo D, Saif MW. Locally advanced pancreatic adenocarcinoma: update and progress. *JOP* 2012;13(2):155–8.
 125. Ren F, Xu YC, Wang HX, Tang L, Ma Y. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, for resectable advanced pancreatic adenocarcinoma: continue or stop? *Pancreatology* 2012;12(2):162–9.
 126. Park JK, Yoon YB, Kim YT, Ryu JK, Yoon WJ, Lee SH. Survival and prognostic factors of unresectable pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(1):86–91.
 127. Kim YJ, Seo DW, Pack KM, Jeong Eunheui, Kim SC, Han DJ, Lee SS, Lee SK, Kim MH. [The prognostic factors of pancreatic cancer can be different according to clinical stages]. *Korean J Gastroenterol* 2008;51(3):181–9.
 128. Tas F, Sen F, Odabas H, Kilic L, Keskin S, Yildiz I. Performance status of patients is the major prognostic factor at all stages of pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* 2013;18(5):839–46.
 129. Tas F, Sen F, Keskin S, Kilic L, Yildiz I. Prognostic factors in metastatic pancreatic cancer: Older patients are associated with reduced overall survival. *Mol Clin Oncol* 2013;1(4):788–792.
 130. Miura T, Hirano S, Nakamura T, Tanaka E, Shichinohe T, Tsuchikawa T, Kato K, Matsumoto J, Kondo S. A new preoperative prognostic scoring system to predict prognosis in patients with locally advanced pancreatic body cancer who

undergo distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection: a retrospective cohort study. *Surgery* 2014;155(3):457–67.

131. Rudnicki J, Agrawal AK, Grzebieniak Z, Zukrowski P, Zyśko D, Jelen M, Kielan W, Sebastian M, Słonina J, Marek G, Duda-Barcik Ł. Prognostic value of CA 19-9 level in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Folia Histochem Cytobiol* 2010;48(2):249–61.
132. Distler M, Pilarsky E, Kersting S, Grützmann R. Preoperative CEA and CA 19-9 are prognostic markers for survival after curative resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas - a retrospective tumor marker prognostic study. *Int J Surg* 2013;11(10):1067–72.

6 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AFP	Alpha-1-Fetoprotein
AST	Aspartat-Aminotransferase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
BRCA-1/2	Breast Cancer 1/2
CA 125	Cancer-Antigen 125
CA 15-3	Cancer-Antigen 15-3
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTP-Synthase	Cytidintriphosphat-Synthase
d	Tag
dCMP-Deaminase	Desoxycytidinmonophosphat-Deaminase
dCTP	Desoxycytidintriphosphat
DF	degrees of freedom
dFdCTP	Gemcitabintriphosphat
DHC	Ductus choledochus
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Erythrozytenkonzentrat
en bloc	im Ganzen
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30
EORTC QLQ-PAN26	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire PAN26
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie

ESPAC	European Study Group for Pancreatic Cancer
EUS	Endosonographie
FAMMM-Syndrom	Familial atypical multiple mole melanoma
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis coli
FDA	Food and Drug Administration
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
FFP	Fresh Frozen Plasma
FOLFIRINOX	Folinic acid, Fluorouracil, Irinotecan, Oxaliplatin
g	Gramm
G	Grading
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GCP	Good Clinical Practice
Gem	Gemcitabin-basierte Chemotherapie
GGT	Gammaglutamyltransferase
Hb	Hämoglobin
HNPCC	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer
ISGPF	International Study Group of Pancreatic Fistula
JÜR	Jahres-Überlebensrate
l	Liter
L	Lymphgefäßinvasion
Lebermet.	Lebermetastasen
Lig.	Ligamentum
mg	Milligramm
MD-CT	Multidetektor-Computertomographie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magenetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OP	Operation
OP+Gem	Operation+Gemcitabin-basierte Chemotherapie
POD	postoperative day
PPPD	Pylorus Preserving Pancreatico-Duodenectomy (Pylorus erhaltende Pankreatikoduodenektomie)
Prät.	Prätherapeutisch

PTCD	Perkutane transhepatische Cholangiographie
QoL	Quality of Life
R	Residualtumor
RNA	Ribonukleinsäure
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
TNM	Tumor Nodes Metastasis
TPZ	Thromboplastinzeit
UICC	Union internationale contre le cancer
V	Veneninvasion
V.	Vena
Vorerkr.	Vorerkrankungen
vs.	versus
WHO	World Health Organization
5-FU	5-Fluorouracil
5-JÜR	5-Jahresüberlebensrate
10-JÜR	10-Jahresüberlebensrate
♂	männlich
♀	weiblich

7 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	TNM-Klassifikation des exokrinen Pankreaskarzinoms nach UICC 2009
Tabelle 2:	Stadieneinteilung des exokrinen Pankreaskarzinoms nach UICC 2009
Tabelle 3:	Histopathologisches Grading (G)
Tabelle 4:	Lymphgefäßinvasion (L)
Tabelle 5:	Veneninvasion (V)
Tabelle 6:	Residualtumor (R)
Tabelle 7:	Datenmaske für präoperative Daten
Tabelle 8:	Datenmaske für intraoperative Daten
Tabelle 9:	Datenmaske für postoperative Daten
Tabelle 10:	Karnofsky-Index
Tabelle 11:	Tumormarkerwerte von CA 19-9 und CEA vor der Therapie (Operation/Chemotherapie)
Tabelle 12:	Laborparameter Bilirubin, Albumin und Quick vor der Therapie (Operation/Chemotherapie)
Tabelle 13:	Operative Daten
Tabelle 14:	Postoperativer Verlauf
Tabelle 15:	Tumormarker CA 19-9 und CEA innerhalb von 30 bis 60 Tagen nach Therapie
Tabelle 16:	Tumormarker CA 19-9 und CEA innerhalb von 90 bis 120 Tagen nach Therapie
Tabelle 17:	Tumormarker CA 19-9 und CEA innerhalb von 180 bis 220 Tagen nach Therapie
Tabelle 18:	Interventionen nach Chemotherapie
Tabelle 19:	Überlebensanalyse im Patientenkollektiv, OP+Gem Gruppe und Gem Gruppe
Tabelle 20:	Log Rank Tests – Einfluss prognostischer Faktoren auf das Überleben
Tabelle 21:	Cox-Regressionen – Einfluss prognostischer Faktoren auf das Überleben
Tabelle 22:	Cox-Regressionen – Einfluss prognostischer Faktoren auf das Überleben in der OP+Gem Gruppe

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Therapiealgorithmus zur Behandlung eines Pankreasadenokarzinoms
- Abbildung 2: Therapiealgorithmus aus der S3-Leitlinie des duktales Pankreaskarzinoms 2013
- Abbildung 3: Altersverteilung in der OP+Gem Gruppe
- Abbildung 4: Altersverteilung in der Gem Gruppe
- Abbildung 5: BMI-Verteilung in der OP+Gem Gruppe
- Abbildung 6: BMI-Verteilung in der Gem Gruppe
- Abbildung 7: Vorerkrankungen und Voroperationen in der OP+Gem und der Gem Gruppe
- Abbildung 8: Grafische Darstellung der Überlebenszeit in der OP+Gem Gruppe und der Gem Gruppe anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. Weiterhin abgebildet ist die absolute Anzahl der Patienten unter Risiko in beiden Gruppen (No. at risk), sowie die Hazard Ratio (HR).
- Abbildung 9: Grafische Darstellung der Überlebenszeit aus den Subgruppen keine OP, R0 M1, R1 M1, R2 M0 und R2 M1 anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. Weiterhin abgebildet ist die absolute Anzahl der Patienten unter Risiko in den entsprechenden Subgruppen (No. at risk).
- Abbildung 10: Darstellung der Überlebensvorteilsanalyse anhand von Interventions-Subgruppen mittels Forest plot und Hazard Ratio. Verglichen werden die Stadien R0 M1, R1 M1, R2 M0, R2 M1 aus der OP+Gem Gruppe mit der Gem Gruppe. Eine Hazard Ratio unter 1.0 zeigt eine günstigere Prognose für die erstgenannte Kategorie an.
- Abbildung 11: Analyse prognostisch günstiger Faktoren für eine Pankreasresektion bei fortgeschrittenem Pankreasadenokarzinom hinsichtlich Alter, CA 19-9 Wert, Karnofsky-Index und Geschlecht. Grafische Darstellung anhand des Forest plots.

8 Anhang

8.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Joyce Rose Pullankavumkal, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Primäre palliative Pankreasresektion mit konsekutiver Gemcitabin-basierter Chemotherapie versus primäre palliative Gemcitabin-basierte Chemotherapie beim fortgeschrittenen duktalem Adenokarzinom des Pankreas, 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

8.2 Publikationsliste

Anteilerklärung an erfolgter Publikation

Joyce Rose Pullankavumkal hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation:

Marcus Bahra, Johann Pratschke, Fritz Klein, Peter Neuhaus, Sabine Boas-Knoop, Gero Puhl, Timm Denecke, Joyce R. Pullankavumkal, Marianne Sinn, Hanno Riess, Uwe Pelzer. Cytoreductive surgery for pancreatic cancer improves overall outcome of gemcitabine-based chemotherapy

Pancreas 04/2015; 15(3). DOI:10.1097/MPA.0000000000000365

August 2015 - Volume 44 - Issue 6 - p 930–936

doi: 10.1097/MPA.0000000000000365

Die in dieser Promotion dargestellten wissenschaftlichen Ergebnisse waren die Grundlage für o.g. Publikation. Frau Pullankavumkal hat eigenständig die Datenerfassung und -auswertung vorgenommen.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

8.3 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Marcus Bahra für die Überlassung des Themas, die beispielhafte Betreuung meiner Dissertation und die konstruktive Beratung.

Ebenso möchte ich mich herzlich bei Herrn Dr. med. Fritz Klein für seine hervorragende, intensive Betreuung meiner Dissertation, seine freundschaftliche Unterstützung und stetige Ansprechbarkeit auf dem Wege zur Promotion bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Privatdozent Dr. med. Uwe Pelzer für die gute Zusammenarbeit und für die Ermöglichung des Zugangs zu den Daten der Patienten aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Zudem möchte ich mich bei Herrn Hippler-Benscheid bedanken, der mich bei der statistischen Auswertung meiner Dissertation unterstützte.

Ausdrücklich möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich stets motiviert und bestärkt haben.

8.4 Lebenslauf

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

Publikationen

1) The impact of simultaneous liver resection for occult liver metastases of pancreatic adenocarcinoma

erschienen in: Gastroenterology Research and Practice 11/2012: 2012(6):939350

DOI: 10.1155/2012/939350

Autoren:

F Klein, G Puhl, O Guckelberger, U Pelzer, J R Pullankavumkal, S Guel, P Neuhaus, M Bahra

2) Posterpräsentation DGGG 2014:

β-HCG-Anstieg nach laparoskopischer ENUKLEATION einer intramuralen Extrauterin gravidität

Autoren:

J. Pullankavumkal, M. Mangler, A. Weichert, L. Kissner, K. Rosenthal, B. Bestvater, M. Lanowska

3) Cytoreductive surgery for pancreatic cancer improves overall outcome of gemcitabine-based chemotherapy

erschienen in: Pancreas: 04/2015: 15(3)

DOI: 10.1097/MPA.0000000000000365

Autoren:

Marcus Bahra, Johann Pratschke, Fritz Klein, Peter Neuhaus, Sabine Boas-Knoop, Gero Puhl, Timm Denecke, Joyce R. Pullankavumkal, Marianne Sinn, Hanno Riess, Uwe Pelzer

4) β-HCG-Anstieg nach laparoskopischer ENUKLEATION einer intramuralen Extrauterin gravidität

erschienen in: Der Gynäkologe 05/2015: 48(5)

DOI: 10.1007/s00129-015-3703-2

Autoren:

J. Pullankavumkal, M. Mangler, A. Weichert, L. Kissner, K. Rosenthal, B. Bestvater, M. Lanowska

Joyce Rose Pullankavumkal

Berlin, den 16. Januar 2016