

Diplomarbeit

**Auswirkungen der Metastasenlast und -lokalisierung auf
das Überleben von PatientInnen mit metastasiertem
Pankreaskarzinom**

eingereicht von

Antonio Filić

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Onkologie**

unter der Anleitung von Betreuer*innen

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Martin Pichler und

Dr.in med. univ. Eva Valentina Klocker

Graz, am 07. April 2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 07. April 2022

Antonio Filić eh

Danksagungen

Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Verfassung dieser Diplomarbeit und während meines Studiums begleitet und unterstützt haben.

Besonderer Dank geht an meine Betreuer Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Martin Pichler und Dr.in med. univ. Eva Valentina Klocker, welche mir die Forschung an der Klinischen Abteilung für Onkologie ermöglichten und mich durch fachlichen Rat, konstruktive Kritik und mit großer Motivation unterstützt haben. Unter ihrer Anleitung konnte ich verschiedene Aspekte der wissenschaftlichen Forschung kennenlernen.

Meinen Eltern, Ljubica und Mato, möchte ich meinen größten Dank aussprechen. Die Art, wie ihr durch euer Leben gegangen seid, ist ein Vorbild und eine bedeutende Inspiration für mich. Danke für alle Opfer, die ihr aufgebracht habt, um meinem Bruder und mir eine optimale Ausbildung zu ermöglichen.

Danke meinem Bruder Kristijan und seiner Frau Eva. In dem Chaos, welches das Medizinstudium in vielen Situationen darstellt, wart ihr immer eine wertvolle Unterstützung und ein Wegweiser.

Bei meiner Freundin Gabriela möchte ich mich für ihre bedingungslose Liebe, Geduld und Verständnis bedanken. Du warst mein Zufluchtsort und in zahlreichen Fällen Leidtragende meines Ehrgeizes.

Zuletzt möchte ich meinen Freunden, die mir während des Studiums und nicht zuletzt während des Verfassens dieser Arbeit immer zur Seite standen und sich allzeit um einen notwendigen Stressausgleich bemühten, danken. Danke insbesondere Ilija, für all die Stunden, die wir in den letzten Jahren in diversen Bibliotheken gemeinsam lernend und lachend verbracht haben.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	1
Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungen und deren Erklärung	3
Zusammenfassung	4
Abstract	5
Einleitung	6
1.1 Epidemiologie	7
1.2 Risikofaktoren und Ätiologie	10
1.2.1 Nicht-modifizierbare Risikofaktoren.....	11
1.2.2 Modifizierbare Risikofaktoren	12
1.3 Pathologie des Pankreaskarzinoms	14
1.3.1 Allgemein	14
1.3.2 Makroskopie	14
1.3.3 Histologie	14
1.3.4 Präkanzerosen.....	15
1.3.5 Metastasierung.....	15
1.3.6 Klassifikation.....	16
1.3.7 Grading	17
1.4 Pathophysiologie	18
1.4.1 Onkogene.....	18
1.4.2 Tumorsuppressorgene.....	18
1.4.3 DNA-Reparatur-Mechanismen.....	19
1.4.4 Telomerverkürzung	19
1.5 Klinik	20
1.6 Diagnostik	23
1.6.1 Bildgebung	24
1.6.2 Gewebsuntersuchung.....	27
1.6.3 Laborchemische Diagnostik	28
1.7 Früherkennung und Screening	29
1.8 Therapie	31
1.8.1 Chirurgische Resektion	31
1.8.2 Adjuvante Therapie	32
1.8.3 Palliative Therapie.....	33
1.9 Metastasierung	37
1.9.1 Grundprinzipien.....	37
1.9.2 Metastasierungsverhalten des Pankreaskarzinoms	39
2 Studienziel.....	41
3 Material und Methoden	42
3.1 PatientInnen und Datenerhebung	42
3.2 Statistische Auswertung	43
4 Ergebnisse	45
5 Diskussion.....	55
5.1 Studienlage.....	55
5.2 Ergebnisse der retrospektiven Kohortenstudie im Kontext.....	60
5.3 Limitationen	62
5.4 Fazit und Ausblick	63
Tabellenverzeichnis.....	64
Abbildungsverzeichnis	65
Literaturverzeichnis.....	66

Abkürzungen und deren Erklärung

AJCC	American Joint Comitte on Cancer
AP	Alkalische Phosphatase
BMI	Body-Mass-Index
CA19-9	Carboanhydrate Antigen 19-9
CHE	Cholinesterase
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
CSS	Cancer-specific survival
CT	Computertomographie
DCO	Death certificate only
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Rezeptor
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ESPAC	European Study Group for Pancreatic Cancer
EUS	Endoskopische Sonographie
FAMM	Familiäres atypisches Multiple-Mole-Syndrom
FAP	Familäre adenomatöse Polyposis
FDG	F-Fluordesoxyglucose
GCO	Global Cancer Observatory
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer Syndrom
HR	Hazard Ratio
IPMN	Intraduktale papillär muzinöse Neoplasie
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
MCN	Muzinös zystische Neoplasie
MDCT	Multidetektor-Computertomographie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PanIN	Pankreatische intraepitheliale Neoplasie
PARP	Poly-ADP-Ribose Polymerase
PC	Pankreaskarzinom
PET-CT	Positronen-Emissions.Tomographie-Computertomographie
PTCD	Perkutane transhepatische Cholangiodrainage
WHO	World Health Organisation

Zusammenfassung

Hintergrund:

Obwohl das metastasierte Pankreaskarzinom ein sehr aggressiver Tumor mit schlechter Prognose ist, scheint es bei einer Subgruppe von PatientInnen erhebliche Unterschiede im individuellen Verlauf und in der Überlebenszeit zu geben. Insbesondere die Lokalisation der Metastasierung (Lunge im Vergleich zu Leber oder Peritoneum) oder die Anzahl der betroffenen Organe können auf Unterschiede in der zu Grunde liegenden Biologie des Pankreaskarzinoms hinweisen.

Methoden:

Daten von 431 PatientInnen mit metastasiertem Pankreaskarzinom, welche in den Jahren 2004-2020 an der Klinischen Abteilung für Onkologie LKH-Graz in Behandlung waren, wurden retrospektiv ausgearbeitet. Als primärer Endpunkt wurde das tumorspezifische Überleben festgelegt, welches mittels Kaplan-Meier-Kurven und univariater sowie multivariater Cox-Modelle analysiert worden ist.

Ergebnisse:

Die mediane Überlebenszeit betrug 5 Monate (Zeitspanne 0-89 Monate) und zum Landmark-Zeitpunkt von 2 Jahren nach der Erstdiagnose waren 50 Patienten (11,6%) noch am Leben. Bei 19 (4,4%) Personen wurden nur Lungenmetastasen zum Diagnosezeitpunkt festgestellt, in 342 (79%) Fällen war nur ein Organsystem von der Metastasierung betroffen. Das Vorhandensein von ausschließlich Lungenmetastasen (medianes Überleben von 13 Monaten (95% Konfidenzintervall 8,7-17,2 Monate)) war im Vergleich zu anderen Metastasenlokalisationen (medianes Überleben von 5 Monaten (95% Konfidenzintervall 4,1-5,8 Monate, $p=0,031$, log-rank Test)) mit einer besseren Prognose vergesellschaftet. Die Metastasierung in nur ein Organsystem (im Vergleich zu zwei oder mehr Lokalisationen) stand ebenso mit einem besseren Gesamtüberleben in Zusammenhang.

Conclusio:

In Abhängigkeit von dem Muster der Metastasierung scheint es Unterschiede in der Überlebensdauer und der zu Grunde liegenden Biologie bei Pankreaskarzinom-PatientInnen zu geben.

Abstract

Background:

Despite metastatic pancreatic adenocarcinoma (PC) is a devastating disease, there seem to be significant differences in individual disease courses and clinical outcome among certain subgroups of patients. Especially, the location of metastases (lung only versus liver versus peritoneum) or the number of affected organs might reflect differences of underlying biology of PC.

Methods:

Data from 431 consecutive patients with de novo diagnosed metastatic PC, treated between 2004 and 2020 at a single academic center, were retrospectively evaluated. The primary endpoint was overall survival, which was analyzed by Kaplan-Meier curve analysis, and both univariate and multivariate Cox proportional models.

Results:

The median survival time was 5 months (range 0-89 months) in our cohort, and at the landmark of 2-years 50 patients (11.6%) were still alive. We observed in 19 (4.4%) patients lung metastases only, and in 342 (79%) patients one organ region affected by metastases. Lung metastases only (median survival 13 months (95% CI 8.7 – 17.2 months)) compared to other metastases location (median survival 5 months (95% CI 4.1 - 5.8 months, $p = 0.031$, log-rank test)) as well as only one affected anatomical region (compared to two or more) were associated with a favorable prognosis in those patients.

Conclusion:

Depending on the pattern of metastasis, there seem to be differences in patient outcome and the underlying biology in PC patients.

Einleitung

Weltweit gehört das Pankreaskarzinom zu den Tumoren mit der schlechtesten Prognose. Aufgrund der anfangs geringen und unspezifischen Symptomatik liegt bei der Diagnose der Erkrankung oft bereits ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium vor. Eine kurative Therapie ist nur durch eine Resektion möglich und ist in vielen Fällen nicht mehr anzudenken. Im metastasierten Stadium kam es trotz intensiver Grundlagenforschung bisher nur zu einer geringen Verbesserung des Überlebens (1).

Prognostische Faktoren dienen der Abschätzung des individuellen Risikos, der PatientInnenberatung sowie zur Planung und Stratifizierung weiterer therapeutischer Maßnahmen (2). CA19-9-Werte, Lymphknotenbeteiligung und Tumorgröße sind bereits etablierte Prognoseparameter (3). Für genauere Aussagen bezüglich Outcome und Prognose der PatientInnen im metastasierten Stadium ist ein besseres Verständnis der Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium notwendig (4). Ein verlässlicher Prognosemarker, mit welchem sich das Überleben von Pankreaskarzinomen im Stadium IV abschätzen ließe, wäre von Bedeutung für weitere Behandlungsstrategien und die Einschätzung des Therapieerfolgs.

Das Ziel der vorliegenden Diplomarbeit ist es herauszufinden, ob unterschiedliche Metastasierungsmuster das Überleben der PatientInnen beeinflussen und in Zukunft als zusätzlicher prognostischer Parameter angewendet werden könnten.

Die Arbeit beginnt mit einer Einführung in den theoretischen Hintergrund des Pankreaskarzinoms. Daraufhin werden nach der Vorstellung von Studienziel und Studiendesign die Ergebnisse der Studie zusammengefasst und in ihrer Relevanz diskutiert.

1.1 Epidemiologie

Laut Angaben des Global Cancer Observatory (GCO) beträgt die Inzidenz des Pankreaskarzinoms für die Gesamtbevölkerung 15/100.000/Jahr. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 68 Jahren und für Frauen bei 70 Jahren (5).

Im Jahr 2018 war das Pankreaskarzinom in Österreich mit 1875 Neuerkrankungen für 4,4% aller bösartigen Tumoren verantwortlich. Aufgrund der hohen Letalität war es allerdings für 9% aller Krebstodesfälle ursächlich und somit die vierthäufigste Krebstodesursache nach Lungen-, Kolorektal- sowie Prostatakarzinomen bei Männern und Brust-, Kolorektal- und Lungenkarzinomen bei Frauen (6, 7).

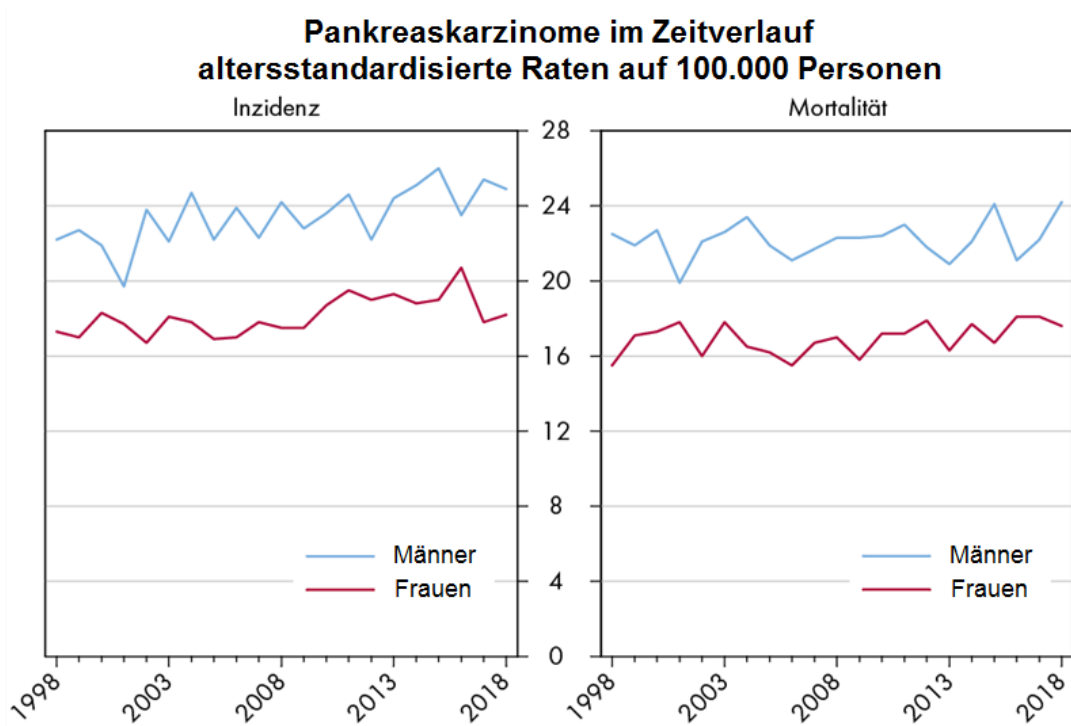


Abbildung 1 Verlauf von Inzidenz und Mortalität in Österreich adaptiert nach (6)

Bei der altersstandardisierten Inzidenz und der Mortalität zeigte sich in den vergangenen 10 Jahren ein ähnlich stabiler Verlauf. Dass die Inzidenz der Mortalität nahezu gleich, spiegelt die schlechte Prognose dieser Tumorerkrankung wider. Männer weisen eine höhere Neuerkrankungsrate auf, wohingegen bei Frauen vor allem zwischen den Jahren 2008 und 2020 ein tendenzieller Anstieg der Inzidenz erkennbar ist. Bei den meisten anderen Tumorarten wird ein stetiges Ansteigen der Überlebensraten dokumentiert,

wohingegen beim Pankreaskarzinom nur vergleichsweise geringe Fortschritte feststellbar sind (8).

Ein deutlicher Anstieg ist im einjährigen Überleben zwischen den Jahren 2001-2005 (25%) und den Jahren 2016-2018 (39%) zu vermerken. Beim 5-Jahres-Überleben, welches zuletzt 10% betrug, ist ebenso ein leichter Anstieg bemerkbar (6).

Die Abbildung 2 verdeutlicht den deutlich steileren Anstieg der 1-Jahres-Überlebensraten im Vergleich zu den 5-Jahres-Überlebensraten im selben Zeitraum (9) .

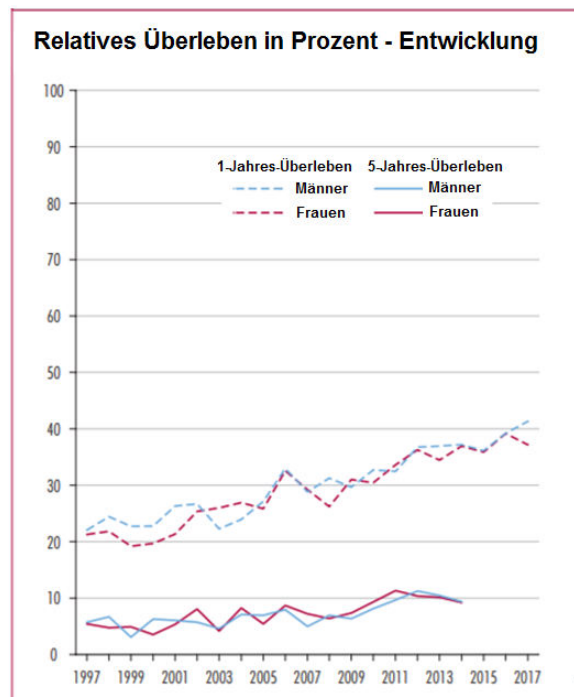


Abbildung 2 Entwicklung des relativen Überlebens adaptiert nach (9)

Den Prognosen der Statistik Austria zufolge wird sich die Zahl der an Pankreaskarzinom Erkrankten bis 2030 im Vergleich zum Jahr 2014 verdoppeln, wobei bei Frauen ein etwas stärkerer Anstieg der Prävalenz als bei Männern zu erwarten ist (10).

Für die altersstandardisierten Inzidenzraten, welche seit der Jahrtausendwende eine deutliche Zunahme aufweisen, wird sich dieser Trend laut Prognosen weiterhin fortsetzen. Im Jahr 2030 ist, im Vergleich zum Jahr 2009, mit einer Zunahme der Inzidenz um 58% zu rechnen. Diese Steigerung ist größer, als sie durch die demografische Entwicklung alleine zu erwarten wäre (11).

Global gesehen zeigen sich signifikante Unterschiede in den Inzidenzraten von Industriestaaten und Entwicklungsländern. Eine seit den 1970er-Jahren stetig steigende Inzidenz in den Industriestaaten kann Schätzungen zu Folge bedeuten, dass das Pankreaskarzinom im Jahr 2030 die zweithäufigste Krebstodesursache in den USA sein wird (12, 13). Die Unterschiede in der Inzidenz zwischen den Ländern könnten eine erweiterte Deutung des Einflusses von bestimmten Risikofaktoren für die Entstehung des Pankreaskarzinoms erlauben (14).

Altersstandardisierte Mortalitätsraten müssen für beide Geschlechter getrennt betrachtet werden. Wo bei Männern ein Rückgang der Sterbefälle von 10,6 auf 7,3 pro 100.000 erwartet wird, wird bei Frauen ein steigender Trend von 7,6 auf 8,2 prognostiziert. Eine mögliche Ursache wird im vermehrten Alkoholkonsum von Frauen gesehen. Insgesamt wird ein Anstieg von 26% für das Pankreaskarzinom als Todesursache im Jahr 2030 erwartet (11).

Die 5-Jahres-Überlebensrate hat sich in den letzten 20 Jahren kaum verbessert und liegt je nach Studien zwischen 5 und 10% (7). Für eine kurative Zielsetzung ist eine chirurgische Sanierung notwendig. Durch die Kombination aus adjuvanter Therapie und operativer Sanierung kann eine 5-Jahres-Überlebensrate von 15-20% erreicht werden. Für einen solchen Eingriff eignen sich bei Diagnosestellung allerdings nur 20% der PatientInnen (15). Dahingegen beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei fortgeschrittenen Tumorstadien 2,8%. Im Jahr 2004 war bei PatientInnen mit dem Tumorstadium IV noch ein 5-Jahres-Überleben von 0,9% zu erwarten (16). In Anbetracht der Mortalitätsrate lässt sich schließen, dass bei der Diagnose Pankreaskarzinom ein Langzeitüberleben eher die Ausnahme darstellt. Ursachen sind eine späte Diagnosestellung mit folglich geringer kurativer Resektionsrate sowie die Natur des Pankreaskarzinoms, welches sich durch eine frühe und aggressive Metastasierung auszeichnet (1).

Zwischen 2015-2017 wurde durchschnittlich in Österreich ungefähr die Hälfte aller Pankreaskarzinome in einem bereits sehr fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. In dieser Ausgangssituation sind bereits Fernmetastasen vorhanden, in 21% regionalisiert und in 32% der Fälle disseminiert. Darüber hinaus konnte für knapp 40% kein Tumorstadium gemeldet werden, da es entweder unbekannt (24%) war oder sich um einen DCO-Fall (= death certificate only) (14%) handelte (9).

Die Abbildung 3 zeigt die Tumorstadien bei der Erstdiagnose auf und verdeutlicht, dass PatientInnen mit Fernmetastasen die größte Gruppierung ausmachen. Aus diesem Grund ist neben der Etablierung eines geeigneten Früherkennungsprogramms, die Erforschung weiterer prognostischer Marker für PatientInnen in einem späten Tumorstadium von essenzieller Bedeutung (9).

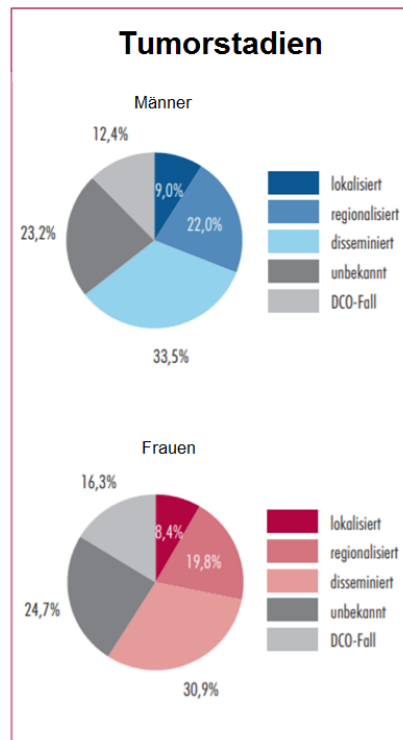


Abbildung 3 Tumorstadien adaptiert nach (9)

1.2 Risikofaktoren und Ätiologie

Die genaue Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist bis dato unbekannt. Zu den gesicherten prädisponierenden Faktoren gehören Nikotin- und Alkoholkonsum sowie Adipositas (BMI ≥ 30). Diabetes mellitus, genetische Faktoren und chronischen Pankreatitiden zählen darüber hinaus zu bekannten Risikofaktoren (1, 17). Aufgrund der limitierten Therapieoptionen und der sehr eingeschränkten Screening-Möglichkeiten ist die Erkennung von Risikofaktoren und Hochrisiko-PatientInnen essenziell für die Früherkennung und erfolgreiche Behandlung dieser Erkrankung (18).

1.2.1 Nicht-modifizierbare Risikofaktoren

1.2.1.1 Genetik

7-10% der Pankreaskarzinomdiagnosen gehen mit einer positiven Familienanamnese einher (19). Bei PatientInnen, welche eine positive Familienanamnese bezüglich des Vorliegens eines Pankreaskarzinoms bei erstgradig Verwandten haben, steigt das relative Risiko um den Faktor 2, 6 und 30, je nachdem ob ein, zwei oder gar drei Familienmitglieder erkrankt sind (20). Eine vererbte Prädisposition für das Pankreaskarzinom kann in drei klinische Szenarien eingeteilt werden (21):

- Familiäre Tumorprädispositionssyndrome: Peutz-Jeghers-Syndrom, Familiäres atypisches Multiple-Mole-Syndrom (FAMMM), Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer-Syndrom (HNPCC), Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)-Syndrom, hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom (vorwiegend verursacht durch Mutationen in BRCA1- oder BRCA2-Genen) (18)
- Syndrome mit chronischer Entzündung und Fibrose des Pankreas: hereditäre Pankreatitis, zystische Fibrose (21)
- Familiäres Pankreaskarzinom: macht über 80% der hereditären Pankreaskarzinom aus und schließt Familien ein, in denen mindestens zwei erstgradig Verwandte an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind ohne das Vorliegen anderer vererbter Tumorsyndrome (21).

1.2.1.2 Blutgruppen

Das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken scheint mit der Blutgruppe in Zusammenhang zu stehen. Es gibt Hinweise darauf, dass im Vergleich zur Blutgruppe 0, Menschen mit den Blutgruppen A, B und AB ein signifikant höheres Risiko ein Pankreaskarzinom zu entwickeln aufweisen. Der genau Pathomechanismus dafür ist nicht geklärt, jedoch könnte die Spezifität der Glykosyltransferasen sowie die Aktivierung der körpereigenen Immunantwort eine Rolle spielen (22).

1.2.1.3 Alter

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose des Pankreaskarzinoms beträgt 70 Jahre, wobei der Großteil der Diagnosen zwischen dem 65. und 74. Lebensjahr stattfinden (8). Weniger als 10% erkranken vor dem 50. Lebensjahr. Der Anteil an prädisponierenden hereditären Faktoren ist in dieser Patientengruppe deutlich höher (23).

1.2.1.4 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus steht in engem Zusammenhang mit Ernährung und Übergewicht. Vor allem das längere Bestehen eines Typ 2 Diabetes mellitus ist mit einem um 30% erhöhten Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms vergesellschaftet (24, 25). Dieses Risiko bleibt für über 20 Jahre nach der Erstdiagnose der Zuckererkrankung bestehen. (26) Gleichzeitig hat sich Diabetes mellitus zunehmend als frühe paraneoplastische Konsequenz eines Pankreaskarzinoms erwiesen (Typ 3c Diabetes mellitus). Die meisten PatientInnen entwickeln bereits vor der Tumordiagnose eine Glukoseintoleranz oder Diabetes mellitus. Aus diesem Grund sollte bei Primärdiagnose eines Diabetes mellitus auch an eine pankreoprive Ursache wie zum Beispiel ein Pankreaskarzinom gedacht werden. Außerdem kann das Aggravieren einer seit längerer Zeit stabilen Zuckererkrankung auf ein Pankreaskarzinom hinweisen (25, 27).

1.2.2 Modifizierbare Risikofaktoren

1.2.2.1 Zigarettenrauchen

Das Zigarettenrauchen wird als der häufigste und wichtigste vermeidbare Risikofaktor beschrieben, wobei die zellulären Mechanismen für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms noch nicht geklärt sind (18). Fest steht, dass Tumore bei RaucherInnen mehr genetische Mutationen beinhalten als bei Nicht-RaucherInnen (28). Als verantwortlich für die Tumorgenese werden kanzerogene Nitrosamine und deren Metaboliten gesehen, die auch für Tumore der Mundhöhle und des Ösophagus ursächlich sein können (29). 30% der PatientInnen mit duktalem Pankreaskarzinom haben demnach eine positive Raucheranamnese (30). Mehrere Studien zeigen, dass das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken bei RaucherInnen um 75% höher ist als bei Nicht-RaucherInnen. Das Risiko steigt mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten und bleibt auch nach einer Nikotinkarenz von 10 Jahren erhöht (31). Zigarettenrauchen stellt des Weiteren einen starken Prädiktor für die Mortalität des Pankreaskarzinoms dar (32).

1.2.2.2 Alkoholkonsum

Aufgrund seines wichtigen Einflusses in der Ätiologie der chronischen Pankreatitis wird Alkohol seit langer Zeit als maßgebender Risikofaktor für die Entstehung des Pankreaskarzinoms vermutet. Das genaue Ausmaß wird allerdings in der Literatur kontrovers beschrieben (24). Ein geringer bis moderater Konsum hat sich als unbedenklich erwiesen, da höchstens ein geringer Einfluss nachgewiesen werden konnte, wohingegen

ein exzessiver Alkoholkonsum (>60g Ethanol/Tag) mit der Entstehung eines Pankreaskarzinoms assoziiert ist (33). Demnach kann – laut S3-Leitlinien – das Pankreaskarzinomrisiko durch die Vermeidung von exzessivem Alkoholkonsum reduziert werden (1). Zudem erwies sich der Konsum von Spirituosen als weiterer Risikofaktor für die Entstehung des Pankreaskarzinoms. Für Bier und Wein konnte eine derartige Assoziation nicht nachgewiesen werden (34).

1.2.2.3 Adipositas und Ernährung

Adipositas ist assoziiert mit einer Reihe an Erkrankungen wie Bluthochdruck, KHK und Diabetes. Zudem ist Übergewicht auch mit einer erhöhten Inzidenz des Auftretens einer Reihe von Tumoren vergesellschaftet, darunter auch des Pankreaskarzinoms (18).

Adipositas kann in Zusammenhang mit physikalischer Inaktivität, ungesunder Ernährung und ungesundem Lebensstil sowie auch bisher unerforschten genetischen Faktoren stehen, welche auch in der Pathogenese des Tumors eine Rolle spielen könnten (24). Darüber hinaus geht Übergewicht auch mit einer um 20-40% höheren Sterberate beim Pankreaskarzinom einher (35). Die zunehmende Anzahl an Übergewichtigen in Industrieländern kann gemeinsam mit dem zunehmenden Alter als eine der Ursachen für die steigende Inzidenz des Pankreaskarzinoms gesehen werden. (14)

Aufgrund der wichtigen physiologischen Rolle der Bauchspeicheldrüse in der Verdauung wird seit längerer Zeit die Ernährung als Risikofaktor bei der Karzinomentstehung im Pankreas debattiert. Obwohl es Hinweise auf einen möglicherweise negativen Einfluss von rotem Fleisch, Nahrungsmittel mit gesättigten Fettsäuren und fruktosehaltigen Lebensmitteln auf die Entstehung dieser Tumorerkrankung gibt, konnten bislang noch keine konformen Ernährungsmaßnahmen zur Prävention des Pankreaskarzinoms empfohlen werden (1, 14, 24).

1.2.2.4 Chronische Pankreatitis

Bei der chronischen Pankreatitis handelt es sich um eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse, welche in weiterer Folge zur Fibrose und dem Verlust von Azinus- und Inselzellen führt (14). Ca. 5% der Betroffenen entwickeln im weiteren Leben ein Pankreaskarzinom. Die Wahrscheinlichkeit ist dementsprechend 13 Mal höher als im Vergleich zur Normalbevölkerung (36). Obwohl Alkoholkonsum einen der wichtigsten Auslöser der chronischen Pankreatitis darstellt, zeigte sich die chronische Pankreatitis als

unabhängiger Risikofaktor für das Pankreaskarzinom, da bei Alkohol-induzierter chronischer Pankreatitis und bei nicht-Alkohol-induzierter chronischer Pankreatitis ähnliche Effekte nachgewiesen werden konnten. Der durch die Entzündung ausgelöste Zellschaden ist eine naheliegende Erklärung für die Korrelation der chronischen Pankreatitis mit dem Pankreaskarzinom. (37)

Obwohl es den Anschein erweckt, dass es viele beeinflussbare Risikofaktoren geben könnte, ist die Ätiologie dieser meist aufgrund unspezifischer Symptome erst spät erkannten Tumorerkrankung längst nicht ausreichend geklärt (15).

1.3 Pathologie des Pankreaskarzinoms

1.3.1 Allgemein

Bei den Karzinomen des Pankreas handelt es sich zumeist um Adenokarzinome, die in 60%-70% der Fälle im Pankreaskopf lokalisiert sind. 15% befinden sich im Pankreaskörper und 15% im Pankreasschwanz (14). Pankreaskopfkarzinome werden oft früher symptomatisch und daher rascher diagnostiziert. Sie haben eine bessere Prognose als Karzinome, die im Körper oder Schwanz lokalisiert sind (38). Als Ausgangspunkt wird in 90% das Epithel der kleinen Pankreasgänge und in 10% das Azinusepithel beschrieben (39). Das duktale Adenokarzinom mit seinen Varianten ist demnach der bei Weitem häufigste exokrine Pankreastumor (40).

1.3.2 Makroskopie

Makroskopisch zeigt sich der Tumor üblicherweise unscharf begrenzt und von fester Konsistenz. Durch das Tumorwachstum kann es zur Stenose des intrapankreatisch verlaufenden Gallengangs sowie des distalen Pankreasgangs kommen. Da sich das Organ in keiner Kapsel befindet, wächst der Tumor entlang der Nerven und früh ins dorsale peripankreatische Fettgewebe ein, wo er unter Umständen die V. und A. mesentericae superiores ummauern oder auch infiltrieren kann (40).

1.3.3 Histologie

Grundlegend sind histologisch relativ gut differenzierte, gangartige Drüsenstrukturen mit Schleimproduktion, welche das Pankreasgewebe infiltrieren und von einer Fibrose begleitet werden, vorzufinden. Die wichtigsten malignen Tumorentitäten des exokrinen Pankreas sind (40):

- Duktales Adenokarzinom mit Varianten (92%)

- Intraduktales papillär-muzinöses Karzinom (2%)
- Muzinös-zystischer Tumor (1%)
- Azinuszellkarzinom (1%)
- Adenosquamöses Karzinom
- Muzinös-nichtzystisches Karzinom
- Anaplastisches (undifferenziertes) Karzinom

1.3.4 Präkanzerosen

Das Pankreaskarzinom entwickelt sich über eine stufenweise Progression aus Vorläuferläsionen. Als wichtigster und häufigster Vorläufer des Adenokarzinoms werden atypische Gangveränderungen, die als Pankreatische Intraepitheliale Neoplasie (PanIN) bezeichnet werden, beschrieben (41). Bei PanIN Grad 1 und Grad 2 lassen sich noch keine eindeutigen Zelltypen erkennen, wohingegen Grad 3 den Übergang in ein Karzinom kennzeichnet (40).

Die intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN) zählt gemeinsam mit der PanIN zu den wichtigsten Vorläuferläsionen des Pankreaskarzinoms. Dabei handelt es sich um eine zystische Formation, welche im Haupt- oder Nebengang des Pankreas wächst, Muzin produziert und papillär differenziert ist. Klinisch findet die Einteilung in eine Hauptgang-IPMN und eine Nebengang-IPMN statt, wobei die Ausbreitung im Hauptgang mit einem höheren malignen Potenzial vergesellschaftet ist (42).

Muzinös-zystische Neoplasien (MCN) sind ein weiterer potenzieller Vorläufer eines Pankreaskarzinoms und kommen in über 90% bei Frauen in der 4. bis 6. Dekade vor. Sie sind mit einer Lokalisation im Pankreasschwanz vergesellschaftet (42). MCN entstehen aus schleimbildenden Zellen, welche im Pankreasparenchym Hohlräume ausbilden (26). Gemeinsam mit den IPMN zählen die MCN zu den zystischen Tumoren des Pankreas, welche nur 5% der primären Pankreastumoren ausmachen (41).

1.3.5 Metastasierung

Es kommt zu einer frühzeitigen lymphogenen und perineuralen Ausbreitung im retroperitonealen Fettgewebe. Erste Metastasen finden sich vor allem in regionären Lymphknoten und nach hämatogener Aussaat in der Leber. Eine Peritonealkarzinose kann Ursache von Tumoren sein, die im Pankreasschwanz lokalisiert sind (40).

Die Bauchspeicheldrüse kann auch Ort der Absiedelung extrapancreatischer Tumore sein. Vor allem Tumoren aus der Lunge, dem Gastrointestinaltrakt, der Nieren und der Mamma können in das Pankreas metastasieren. Metastasen aus hämatopoetischen Tumoren und Melanomen werden ebenfalls beschrieben (43).

1.3.6 Klassifikation

Als Staging wird der Prozess der Beurteilung der Tumorlast von Patientinnen bezeichnet. Hierbei gilt es festzulegen, wo und wie weit ein Tumor ausgebreitet ist. Als gemeinsame Sprache für das Tumor-Staging wurde die TNM-Klassifikation entwickelt, die je nach Tumorentität variiert:

- T – Tumorgröße und lokale Ausbreitung
- N – regionärer Lymphknotenbefall
- M – Fernmetastasierung

Primärtumor	
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
Tis	Carcinoma in Situ
T1	Tumor auf das Pankreas begrenzt, Durchmesser \leq 2 cm
T2	Tumor auf das Pankreas begrenzt, Durchmesser $>$ 2 cm
T3	Tumorausdehnung organübergreifend, Truncus coeliacus und die Arteria mesenterica superior sind nicht infiltriert
T4	Tumorausdehnung organübergreifend, Invasion des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior (unresektabler Primärtumor)
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
Regionale Lymphknoten	
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Abbildung 4 Definition der TNM-Klassifikation Pankreaskarzinom adaptiert nach (44)

Derzeit werden Pankreaskarzinome unter Rücksicht auf den prognostischen Aspekt von dem AJCC nach der TNM-Klassifikation in 5 Stadien unterteilt (17, 44):

Stadium	Primärtumor	Regionale Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis (Carcinoma in situ)	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1/T2/T3	N1	M0
III	T4	N0/N1	M0
IV	T1/T2/T3/T4	N0/N1	M1

Abbildung 5 Stadieneinteilung nach dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) adaptiert nach (29)

Wesentlich für die Therapiestrategie ist folgende Einteilung:

- lokal begrenzt, resektabel
- lokal fortgeschritten, borderline resektabel
- lokal fortgeschritten, nicht resektabel
- metastasiert (45)

Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt im Stadium I ca. 20%, in den Stadien II und III 8% und im Stadium IV nur noch ca. 2%. Ungefähr 53% der Patienten befinden sich zum Diagnosezeitpunkt bereits in Stadium IV (8).

1.3.7 Grading

Das Grading des Tumors beschreibt, inwiefern das Tumorgewebe dem gesunden Pankreasgewebe histologisch ähnelt.

- G1 – gut differenziert
- G2 – mäßig differenziert
- G3 – schlecht differenziert
- G4 – nicht differenziert (46)

Low-Grade Tumoren (G1) breiten sich tendenziell langsamer als High-Grade Tumoren (G3 und G4) aus und gehen daher in den meisten Fällen mit einer etwas besseren Prognose einher (47).

Weitere Klassifikationskriterien berücksichtigen zusätzliche Faktoren, wie zum Beispiel die Ausbreitung von Krebszellen entlang von Lymphbahnen oder der Blutgefäße sowie die Einbrüche in Lymph- oder Blutgefäße oder die perineurale Invasion. Nach der Resektion des Tumors hat zudem die Einteilung nach dem Fehlen oder Vorhandensein von Resttumorgewebe eine große Bedeutung (46).

1.4 Pathophysiologie

Beim Pankreaskarzinom handelt es sich um eine Erkrankung, welche sich aus vererbten und erworbenen Mutationen in Tumor-assoziierten Genen entwickelt (48). Sowohl das sporadisch erworbene als auch das familiär veranlagte Pankreaskarzinom haben auf molekularer Ebene ihre Ursache in denselben Genmutationen (49). Zu den betroffenen Genen gehören Onkogene (KRAS, BRAF, AKT2, MYB und AIB1), Tumorsuppressorgene (p16/CDKN2A, TP53 und SMAD4) und Gene, die DNA-Reparaturmechanismen codieren (MLH1, MSH2, BRCA2 und weitere Gene der Fanconi-Anämie-Genfamilie) (48). Grundsätzlich ist das Pankreaskarzinom eine molekular heterogene Erkrankung, welche durch vier hauptsächliche genetische Alterationen charakterisiert werden kann: KRAS, CDKN2A, TP53 und SMAD4 (50).

1.4.1 Onkogene

Onkogene sind Gene, welche durch Mutationen aktiviert werden und in weiterer Folge zur Tumorentstehung beisteuern (51). Aktivierende Punktmutationen des KRAS-Gens sind die ersten molekularen Veränderungen in nahezu allen Pankreaskarzinomen, da sie in über 90% der low-grade Vorläuferläsionen nachweisbar sind (52). Das Produkt des KRAS-Gens dient der Regulation verschiedener zellulärer Mechanismen, wie Zellproliferation, Zellmigration und Zelldifferenzierung. Eine Aktivierung des Onkogens spielt somit in der Entstehung des Pankreaskarzinoms eine tragende Rolle (53, 54).

1.4.2 Tumorsuppressorgene

Tumorsuppressorgene unterdrücken die uneingeschränkte Zellteilung durch die Induktion von Pausen oder Apoptosen im Zellzyklus. Die Inaktivierung der Tumorsuppressorgene stellt einen essenziellen Schritt in der Tumorentwicklung dar (55). Beim Pankreaskarzinom sind mehrere Tumorsuppressorgene in ihrer Funktion inaktiviert: CDKN2A, TP53 und SMAD4/DPC4 (56).

- CDKN2A codiert für das p16/INK4A-Protein, einen wichtigen Regulator des Zellzyklus, und ist in mehr als 90% der Fälle inaktiviert (57, 58).
- TP53 codiert für das p53-Protein, welches unter anderem für die Induktion der Apoptose verantwortlich ist. Das TP53-Gen ist in 55-75% der Pankreaskarzinome inaktiviert (59).
- SMAD4/DPC4 dient der Kontrolle des Zellwachstums und der Verlust dieser Funktion stellt einen der letzten Schritte in der Tumorentstehung dar (60). SMAD4 ist bei 55% der Pankreaskarzinome inaktiviert und ist mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet (61, 62). Mutationen in diesem Tumorsuppressorgen wurden insbesondere beim Pankreaskarzinom detektiert (63, 64).

1.4.3 DNA-Reparatur-Mechanismen

DNA-Reparatur-Mechanismen funktionieren durch die Erkennung und Behebung von DNA-Schäden. Eine Inaktivierung der codierenden Gene hat eine Akkumulation von DNA-Mutationen zur Folge. Falls diese Mutationen in Tumor-assoziierten Genen vorkommen, kann dies erheblich zur Tumorentwicklung beitragen. MLH1, MSH2 und BRCA2 sind DNA-mismatch-repair Gene und Beispiele für DNA-Reparatur-Mechanismen, deren Funktionsverlust eine Rolle in der Entwicklung des Pankreaskarzinoms spielt (48, 65).

1.4.4 Telomerverkürzung

Eine abnorme Verkürzung der Telomere ist in über 90% der low-grade Vorläuferläsionen des Pankreaskarzinoms anzutreffen und spielt somit bereits sehr früh in der Tumorentwicklung eine essenzielle Rolle (66). Verkürzte Telomere führen zu abnormen Chromosomenfusionen und Chromosomeninstabilität, welche ein weiteres Fortschreiten der neoplastischen Entwicklung betroffener Zellen bedeutet. Die Verkürzung der Telomere wird als eine der Hauptursachen für den Verlust von schützenden Tumorsuppressorgenen und den Erwerb von schädigenden Onkogenen gesehen (66).

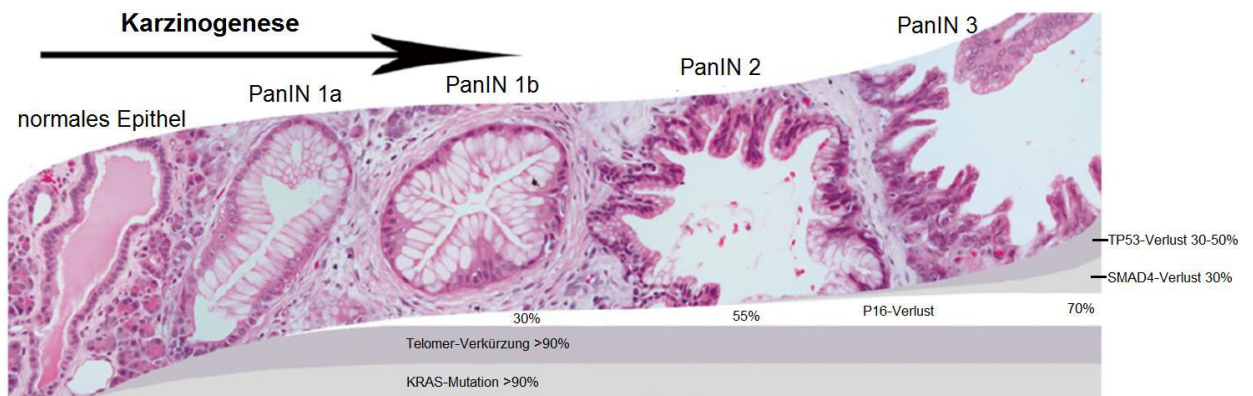


Abbildung 6 Tumorprogressionsmodell des Pankreaskarzinoms adaptiert nach (68)

Zunehmende Dysplasie ist mit einer steigenden Anzahl an genetischen Veränderungen in Tumor-assoziierten Genen vergesellschaftet (48). KRAS-Mutationen gehören gemeinsam mit der Verkürzung der Telomere zu den frühesten Veränderungen in der Tumorentwicklung (67, 68). CDKN2A Mutationen und der damit einhergehende Verlust der p16-Expression treten in einem späteren histologischen Stadium, überwiegend in PanIN2 und PanIN3 Präkanzerosen, auf (69). SMAD4, TP53 und auch BRCA2 werden erst spät in der Tumorentwicklung inaktiviert und treten überwiegend in PanIN3-Läsionen auf (70, 71).

1.5 Klinik

Das Pankreaskarzinom weist keine Frühsymptome auf, wodurch die Diagnose in einem Frühstadium erschwert wird. Bereits ab einer Tumorgöße von 2 cm kann es zum Durchbruch der Organkapsel und zur Infiltration des umliegenden Fettgewebes kommen. Die Ausbildung einer spezifischen Symptomatik ist in dieser Phase noch sehr unwahrscheinlich (17).

Pankreaskarzinome bieten ein sehr heterogenes klinisches Bild und sind mit 12 Alarmsymptomen assoziiert: Gewichtsverlust, Oberbauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Blähungen, Dyspepsie, neu aufgetretener Diabetes mellitus, Veränderungen des Stuhlverhaltens, Pruritus, Lethargie, Rücken- sowie Schulterschmerzen und Ikterus (72). Ungewollter Gewichtsverlust ist Zeichen einer typischen B-Symptomatik und tritt bei mehr als 80% der Pankreaskarzinom-PatientInnen auf (73). Reduzierte Nahrungsaufnahme, Übelkeit und katabole Stoffwechsellage durch die Tumorerkrankung zählen zu den ursächlichen Faktoren für dieses Symptom (74). Mit Asthenie und Anorexie zählt der ungewollte Gewichtsverlust zu den häufigsten Symptomen, von welchen PatientInnen zum Diagnosezeitpunkt berichten, dicht gefolgt von Oberbauchbeschwerden (75). Diese

scheinen von 25% der PatientInnen bereits 6 Monate vor der Erstdiagnose beklagt zu werden und werden oft als quälend dumpfe und nagende Schmerzen beschrieben, welche im Epigastrium anfangen und gürtelförmig ausstrahlen können (76, 77).

Aufgrund der anatomischen Lage der Bauchspeicheldrüse im Retroperitonealraum im zentralen Oberbauch ist die Symptomatik eines Pankreaskarzinoms vor allem von dessen Lokalisation abhängig (21). Während der Großteil der Karzinome im Pankreaskopf entsteht, treten 20-25% im Pankreaskörper oder –schwanz auf (76). Einen erheblichen Anteil an der variablen Beschwerdesymptomatik haben unter anderem der intrapankreatische Verlauf des Ductus hepatocholedochus im Pankreaskopf, die Enge topographische Beziehung zur duodenalen C-Kurve und der Arteria und Vena mesenterica superior sowie der dorsal gelegene Plexus solaris (76).

Tumore im Corpus oder in der Cauda gehen mit einer besonders ungünstigen Prognose einher, da sie nur selten symptomatisch werden, bevor es zur Infiltration der Umgebung kommt (15). Zunehmende dumpfe Rückenschmerzen, welche kein orthopädisches Korrelat als Ursache haben, können als Symptom eines Tumors auftreten, welcher seinen Ursprung im Pankreaskörper- oder schwanz hat und fortschreitend den zöliakalen und mesenterischen Nervenplexus infiltriert (78). Diese Beschwerden können in vielen Fällen während der Nacht, in Rückenlage oder während des Essens verstärkt auftreten (79).

Tumore, die im Pankreaskopf lokalisiert sind, führen durch ihr Wachstum zu einem Verschluss des Ductus choledochus. Dies kann die Ausbildung einer cholestatischen Hyperbilirubinämie und das Auftreten von Ikterus, tastbar vergrößerter Gallenblase (Courvoisier-Zeichen), Pruritus, braungefärbtem Urin und acholischem Stuhl als Konsequenz haben. Die lokale Destruktion von gesundem Gewebe sowie die Obstruktion des Pankreasgangs können zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz führen. Infolge dessen kann es zum Auftreten von Steatorrhoe und Flatulenzen kommen (21, 45, 75).

Symptome	Caput	Corpus	Cauda
	% der Patienten		
Schmerz allgemein	80	100	70
Rückenschmerz	42	84	50
Ikterus	73	10	0
Dunkler Urin	71	21	10
Helle Stühle	68	26	0
Gewichtsverlust	82	95	100
Asthenie	85	90	80
Inappetenz	85	90	60
Diarrhöen	47	26	30
Steatorrhö	28	11	0
Übelkeit	55	58	20
Erbrechen	35	42	10

Abbildung 7 Symptome im Hinblick auf Tumorlokalisierung adaptiert nach (75)

Diabetes mellitus ist sowohl ein Risikofaktor als auch ein Symptom des Pankreaskarzinoms. Obwohl ein Langzeit-Diabetes das Risiko für ein Pankreaskarzinom verdoppelt, kann ein neu-aufgetretener Diabetes mellitus oder ein aggravierter Diabetes mellitus von einem Pankreaskarzinom verursacht worden sein (12, 80). Etwa 25% der PatientInnen weisen bei der Erstdiagnose des Tumors einen Diabetes mellitus auf und weitere 40% leiden unter einer gestörten Glukosetoleranz (81). Diese sind zu einem großen Teil erst vor Kurzem aufgetreten und weisen eine deutliche Besserung nach der Tumorresektion auf (82). Als Ursache für die Veränderung des Glukosemetabolismus ist nicht nur die lokale Tumordinfiltration und Inselzell-Destruktion anzusehen, sondern auch modulatorische Effekte des Pankreaskarzinoms, durch welche eine periphere Insulinresistenz vermittelt werden kann (83).

Da das Pankreaskarzinom in mehr als der Hälfte der Fälle im metastasierten Stadium diagnostiziert wird, bemerken Patienten oft erst Symptome, welche durch die Metastasen des Primums verursacht werden. Dazu gehören zum einen Ikterus und Leberinsuffizienz bei fortgeschrittener Lebermetastasierung, zum anderen Husten und Dyspnoe bei pulmonaler oder pleuraler Metastasierung sowie Aszites bei Peritonealmetastasen,

Knochenschmerzen aufgrund von Skelettmetastasen oder neurologische Symptome bei zerebraler Metastasierung (45).

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben PatientInnen mit einem Pankreaskarzinom ein 60-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung paraneoplastisch bedingter Thrombosen mit der Komplikation einer Pulmonalarterienembolie (84). Die Ausbildung einer Thrombembolie ist vergesellschaftet mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium und einer schlechteren Prognose (85).

Bei der Thrombophlebitis migrans (oberflächliche Thrombose venöser oder arterieller Gefäße) und kutanen Manifestationen wie der Acanthosis nigrans maligna, welche sich durch verdickte, bräunlich-schwarz pigmentierte Haut präsentiert, handelt es sich zwar um markante, aber sehr seltene klinische Erscheinungsbilder (21).

Tabelle 1 Zusammenfassung der Klinik adaptiert nach (45)

<u>Lokale Symptome</u>	<u>Allgemeinsymptome</u>	<u>Trias unspezifischer Symptome</u>
Schmerzen im Epigastrium	Ungewollte Gewichtsabnahme	Abdominelle Beschwerden (Appetitlosigkeit, Meteorismus, Gewichtsverlust, etc.)
Verschlussikterus, dunkler Urin, Gelbfärbung von Haut und Skleren, Courvoisier-Zeichen, Pruritus	Glukoseintoleranz	Rückenschmerzen
Diarrhoe	Paraneoplastische Syndrome (Thrombophilie, Thrombophlebitis migrans, etc.)	Neuaufreten/Aggravierung Diabetes Mellitus
Steatorrhoe		

1.6 Diagnostik

Die bestehende Literatur kann die Frage nach valider Früherkennungs- bzw.

Ausschlussdiagnostik nicht zufriedenstellend beantworten (1).

Tabelle 2 Diagnostisches Vorgehen bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen adaptiert nach (1)

Verdachtslevel	Alter (Jahre)	Symptome	Vorgehen
Niedrig	<50	Schmerz	Sonographie bei Symptomresistenz
Mittel	<50	Schmerz + andere Symptome (Inappetenz, Gewichtsverlust, Schwäche)	Sonographie, ggf. CT
	>50	Nur Schmerz	
Hoch	>50	Schmerz + andere Symptome (Inappetenz, Gewichtsverlust, Schwäche)	Sonographie, ggf. CT/Endosonographie

In der klinischen Untersuchung kann sich das Pankreaskarzinom mit unspezifischen Symptomen präsentieren. Zu den häufigsten Symptomen gehören Ikterus, unerklärbarer Gewichtsverlust, ausstrahlende epigastrische Schmerzen, Übelkeit und neu aufgetretener Diabetes mellitus (86). Die Palpation einer prallen Gallenblase beim ikterischen Patienten (Courvoisier-Zeichen) ist zwar hochspezifisch für das Pankreaskarzinom, bietet aber aufgrund der geringen Sensitivität nicht die Möglichkeit, ein vorliegendes Pankreaskarzinom auszuschließen (87, 88). Hinweise in der klinischen Untersuchung der PatientInnen können gemeinsam mit erhöhten Werten von Bilirubin und der alkalischen Phosphatase auf ein Pankreaskarzinom deuten und erfordern eine weitere Diagnostik (87).

1.6.1 Bildgebung

Bildgebende Verfahren haben in ihrer Rolle, sowohl für die initiale Diagnose, als auch für die Beurteilung der Resektabilität und das Monitoring des Therapieverlaufs, an Bedeutung gewonnen. Ziel der initialen Bildgebung ist die genaue Darstellung der topographischen Verhältnisse, um eine genaue Einschätzung der Operabilität – der einzigen kurativen Therapieoption – zu ermöglichen. Die Computertomographie ist für die Evaluierung der Erkrankung weltweit das Mittel der Wahl, wobei durch andere Verfahren, wie die Sonographie, die endoskopische Sonographie oder die Magnetresonanztomographie, zusätzliche oder in einzelnen Fällen detailliertere Informationen gewonnen werden können (89).

Die Bildgebung hat bei Pankreastumoren drei Ziele:

- Nachweis und Charakterisierung von Tumoren
- Differenzierung eines duktales Adenokarzinoms von anderen Tumorformen oder von einer chronischen Pankreatitis
- Staging und Beurteilung der Resektabilität (21).

Bei Tumorverdacht wird im klinischen Alltag primär die abdominelle Sonographie durchgeführt. Weiterreichende Therapieentscheidungen müssen meist auf Grundlage einer computertomographischen Bildgebung getroffen werden. Negative oder fragliche Ergebnisse in der CT oder MRT können den endoskopischen Ultraschall erforderlich machen. Diese Untersuchung besitzt für den Nachweis von kleinen Tumoren die höchste diagnostische Genauigkeit und bietet die Möglichkeit einer gezielten Biopsie (21, 90).

1.6.1.1 Ultraschall

Die Sonographie ermöglicht in vielen Fällen bereits eine Verdachtsdiagnose oder gegebenenfalls eine Metastasendiagnose (1). Pankreastumoren fallen als inhomogene, echoarme Raumforderungen auf, welche, wenn sie im Pankreaskopf lokalisiert sind, typischerweise den Pankreasgang und den Gallengang obstruieren und erweitern. Dies führt zur Ausbildung des typischen „double-duct“-Zeichens (17). Die Tumordetektion bei Tumoren im Pankreaskörper oder –schwanz gestaltet sich mit dem Ultraschall schwieriger (89). Der negative prädiktive Wert dieser Untersuchung ist bei guten Schallverhältnissen hoch. Im Allgemeinen hängt die Sensitivität und Genauigkeit der Sonographie stark von der Erfahrung des/der Anwenders/Anwenderin, dem Tumorstadium und dem Habitus des/der PatientIn ab (89).

1.6.1.2 Multidetektor-CT

Durch die moderne Multidetektor-Computer-Tomographie (CT) ist eine gute Darstellung der Bauchspeicheldrüse und der umgebenden Gefäße möglich. Diese Art der Bildgebung kann genutzt werden, um die Ausbreitung des Tumors zu evaluieren (12). Nach einer nativen Untersuchung des Oberbauchs wird eine zumindest zweiphasige Kontrastmitteluntersuchung angeschlossen, bei der die parenchymatöse und die portalvenöse Phase erfasst werden. In beiden Phasen zeigen Pankreaskarzinome im Vergleich zum umliegenden Gewebe eine geringere Kontrastaufnahme (21). Die frühere

parenchymatöse Phase (35-50 Sekunden) grenzt den Tumor besser ab, welcher als homogene, unscharf begrenzte Raumforderung erscheint, wohingegen die spätere portalvenöse Phase (60-70 Sekunden) eine sichere Aussage bezüglich der Infiltration venöser Gefäße und der Leber ermöglicht (15, 91). Durch das Multidetektor-CT lässt sich eine vaskuläre Infiltration und somit die Resektabilität des Pankreaskarzinoms mit einer Genauigkeit von 80% evaluieren (81, 89).

1.6.1.3 MRT

Die Magnetresonanztomographie (MRT) kann bei unklaren CT-Befunden zusätzliche Informationen liefern und weist bei bestimmten Konstellationen einen diagnostischen Vorteil gegenüber der CT auf (89). Während die CT Schwierigkeiten in der Darstellung kleiner Leber- oder Peritonealinfiltrate oder von Tumoren, die keine verminderte Kontrastmittelaufnahme aufweisen, hat, können in der MRT vor allem kleine Tumoren sowie Lebermetastasen besser dargestellt werden (92).

Die Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) ist eine bedeutende Alternative zur endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) und ist differentialdiagnostisch zum Ausschluss eines Steinleidens und in der Entdeckung von beginnenden Gangobstruktionen durch kleine Tumormassen hilfreich (89, 93).

1.6.1.4 Endoskopische Sonographie

Die endoskopische Sonographie (EUS) ermöglicht eine Darstellung der Bauchspeicheldrüse über das Duodenum oder den Magen (89). Diese Untersuchungsart besitzt die höchste Genauigkeit im Nachweis von kleinen Tumoren und bietet darüber hinaus die Möglichkeit einer Feinnadelpunktion für eine histopathologische Diagnose (15). Im klinischen Alltag findet die EUS ihre Anwendung meist erst bei negativen oder unklaren Befunden in den Schnittbildverfahren (90).

1.6.1.5 PET-CT

Bei der Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie (PET-CT) handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren, bei welchem es zur Anwendung eines Radiotracers (zumeist F-Fluorodesoxyglucose (FDG)) kommt (89). Dieses Verfahren hat sich insbesondere im Nachweis von Rezidivtumoren und Fernmetastasen bewährt und besitzt

eine nahezu gleiche Detektionsrate wie das MDCT (94). Zudem bietet das PET-CT in Fällen, die in CT, MRT oder EUS inkonklusiv sind, einen weiteren diagnostischen Vorteil, weißt jedoch die geringste Spezifität auf (21).

Tabelle 3 Diagnostische Wertigkeit verschiedener bildgebender Verfahren adaptiert nach (1)

Verfahren	MRT	CT	EUS	PET/CT
Sensitivität	93 %	90 %	91 %	89 %
Spezifität	89 %	87 %	86 %	70 %
Accuracy (diagnostische Genauigkeit)	90 %	89 %	89 %	84 %

1.6.2 Gewebsuntersuchung

1.6.2.1 Feinnadelpunktion

Die EUS-gezielte Feinnadelpunktion ist eine Untersuchung, die zum histologischen bzw. zytologischen Nachweis eines Pankreaskarzinoms sensitiv und hochspezifisch ist (1).

Für eine chirurgische Resektion ist keine vorhergehende histologische Diagnosesicherung notwendig, da bei Operabilität auch Raumforderungen unklarer Dignität operiert werden sollten und die histologische Sicherung bei operablem Pankreaskarzinom eine unnötige Zeitverzögerung in der Behandlung darstellt (1, 81). Zudem besteht die Möglichkeit einer Tumorausbreitung entlang des Stichkanals bei der Feinnadelaspiration. Besteht eine Operabilität, sollte man den Patienten/die Patientin nicht dem Risiko einer Stichkanalmetastasierung aussetzen (1).

Vor Durchführung einer tumorspezifischen palliativen Therapie ist eine Diagnosesicherung mittels Biopsie obligat, unabhängig von der Ausprägung des Tumorleidens. Eine zytologische oder histologische Sicherung der Diagnose ist unentbehrlich, da mögliche Differenzialdiagnosen und daraus resultierende Fehlbehandlungen vor der Verabreichung einer palliativen Therapie eindeutig ausgeschlossen werden müssen (1, 95).

1.6.2.2 Staging-Laparoskopie

Die Staging-Laparoskopie ermöglicht eine genaue Beurteilung der Resektabilität und ist beispielsweise eine Option, wenn aufgrund von exzessiv erhöhten CA19-9-Werten oder dem Auftreten von Aszites der Verdacht auf eine peritoneale Aussaat des Tumors besteht, welche in der Bildgebung nicht nachweisbar ist. In einem Drittel der Fälle werden bei einer Staging-Laparoskopie Befunde erhoben, die eine kurative Resektion unmöglich machen (1, 96).

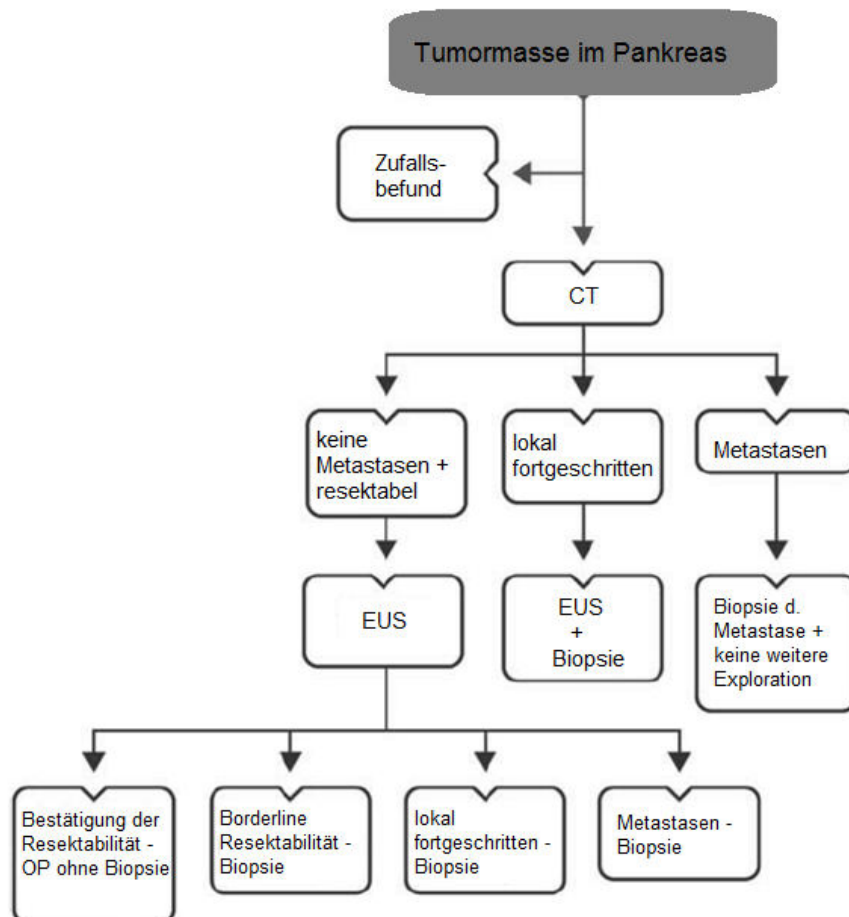


Abbildung 8 Diagnoseprozess adaptiert nach (15)

1.6.3 Laborchemische Diagnostik

Transaminasen und Cholestaseparameter stellen zwar einen Bestandteil der laborchemischen Routinediagnostik bei Oberbauchbeschwerden dar, eine diagnostische Wertigkeit für das Pankreaskarzinom besteht allerdings nicht (21). CA19-9 ist der bislang einzige klinisch etablierte und am besten evaluierte Tumormarker beim Pankreaskarzinom für die Beurteilung der Prognose und des Therapieansprechens auf Chemotherapie sowie als Indikator für ein Rezidiv nach Tumorresektion (97). Das Carbohydrat-Antigen 19-9 ist zwar nicht für die Primärdiagnose des Pankreaskarzinoms geeignet, eine CA19-9 Bestimmung sollte bei Nachweis einer Raumforderung der Bauchspeicheldrüse trotzdem

durchgeführt werden (1, 15). Der CA19-9 Spiegel kann in Einzelfällen in der Differentialdiagnostik zum Einsatz kommen oder Verdachtsdiagnosen mit einem positiven prädiktiven Wert von nahezu 100% in Fällen von Pankreasraumforderungen in Kombination mit Gewichtsverlust und Ikterus erhärten (1, 98). Die Höhe des CA19-9-Spiegels zum Zeitpunkt der Diagnose korreliert mit der Gesamtprognose der Tumorerkrankung. Ein CA19-9-Wert über 100 U/ml spricht in diesem Sinne für ein fortgeschrittenes Tumorstadium (99). Stark erhöhte CA19-9-Werte können zudem in Einzelfällen der Anstoß für die Durchführung einer Staging-Laparoskopie zum Ausschluss einer Peritonealkarzinose bei geringer Tumorlast in der Bildgebung sein (100). Darüber hinaus ist der CA19-9 Spiegel wichtig für die Beurteilung des Therapieerfolgs. Niedrige Spiegel nach kurativer Tumorsektion gehen mit einem signifikant längeren Überleben einher (101). Bei palliativer Chemotherapie bestimmt die Verlaufsdynamik von CA19-9 ebenso die Prognose mit. Ein Wiederanstieg des CA19-9 spricht in diesen Fällen für ein Tumorrezidiv bzw. ein Fortschreiten der Erkrankung (102).

In der Interpretation des CA19-9 Spiegels muss beachtet werden, dass der Wert an das Vorhandensein des Lewis-Blutgruppen-Antigens gebunden ist. In ca. 10-15% der PatientInnen ist das Lewis-Antigen negativ und infolge dessen wird kein CA19-9 exprimiert (103). Des Weiteren ist das CA19-9 nicht für Pankreaskarzinome spezifisch. Auch andere Neubildungen des Gastrointestinaltrakts sowie chronische und akute Pankreatitiden, Leberzirrhose, Cholangitis und Cholestase können die Ursache erhöhter CA19-9 Spiegel sein (21). Aus diesen Fakten ergibt sich ein niedriger positiv prädiktiver Wert (<1%), weshalb sich das CA19-9 nicht als Screening-Parameter bei asymptomatischen Patienten bzw. Patienten mit einem unspezifischen Beschwerdebild eignet (104).

1.7 Früherkennung und Screening

Aufgrund der niedrigen Inzidenz des Pankreaskarzinoms empfehlen sich zurzeit keine Screening-Untersuchungen für die asymptomatische Bevölkerung (105).

Dahingegen hat sich das Screening asymptomatischer Hochrisiko-PatientInnen (z.B. TrägerInnen von Hochrisikomutationen und/oder positive Familienanamnese) als nützlich erwiesen (106). Ein Screening in dieser Patientengruppe ermöglicht die Identifizierung von noch asymptomatischen pankreatischen Neoplasien in bis zu 10% der Fälle (107).

Hochrisiko-PatientInnen sollten sich spätestens ab dem 50. Lebensjahr (bzw. 10 Jahre vor

dem Alter, in dem das jüngste Familienmitglied an dem Tumor erkrankt ist) einem regelmäßigen Screening unterziehen (108).

Für das Screening eignen sich die MRT und die EUS (108). Letztere hat vor allem durch ihre hohe Sensitivität in der Diagnose kleiner solider (<2cm) sowie zystischer pankreatischer Läsionen und der Möglichkeit einer Gewebeuntersuchung durch Feinnadelaspiration einen bedeutenden Vorteil gegenüber der CT (107).

Eine frühere Diagnose bedeutet ein besseres Gesamtüberleben (109). Innovative Bildgebungsmethoden oder die Entdeckung von Serummarkern, welche eine frühe Diagnose ermöglichen, könnten deshalb zu einem essenziellen Werkzeug in der Verbesserung der Prognose dieser Tumorerkrankung werden (110). Schätzungen des American Joint Committee of Cancer (AJCC) zur Folge, könnte eine Steigerung des Anteils an Diagnosen, die in den Stadien 1 oder 2 erfolgen, von 34% auf 61%, einhergehend mit einer gleichzeitigen Senkung der Anzahl von PatientInnen, die im Stadium 3 oder 4 diagnostiziert werden, eine Verdoppelung der 5-Jahres-Überlebensrate als Folge haben (111).

Der ECOG Performance Status beschreibt den Einfluss der Tumorerkrankung auf die alltägliche Funktionsfähigkeit der PatientInnen und spielt eine wichtige Rolle in der Therapieentscheidung (112).

Tabelle 4 ECOG Performance Status nach (112)

Grad	ECOG Performance Status
0	Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich, 50% oder mehr Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	Tot

1.8 Therapie

In der Behandlung des Pankreaskarzinoms spielen die operative Resektion, Chemotherapie, Strahlentherapie und Best Supportive Care eine Rolle (26). Als Resultat des Stagings findet abhängig von der Beziehung des Tumors zu den umgebenden Blutgefäßen (Vena portae, Vena und Arteria mesenterica superior, Arteria hepatica communis und Truncus coeliacus) eine Einteilung des Lokalbefunds in resektabel, Borderline-resektabel und lokal fortgeschritten statt (15, 113). Für PatientInnen in einem resektablen Tumorstadium bleibt die Resektion gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie, welche gleichzeitig die einzige kurative Therapie in der Behandlung des Pankreaskarzinoms darstellt, der Goldstandard. PatientInnen in einem Borderline-resektablen Stadium gehen mit einem erhöhten Risiko für eine unvollständige Tumorresektion einher und können von einer neoadjuvanten Chemotherapie profitieren, um in ein resektables Stadium zu gelangen (114). Auch gibt es Ansätze zur neoadjuvanten Radiochemotherapie bei Borderline-resektablen Tumoren (115). Ein lokal fortgeschrittener Befund hat genauso wie ein Tumor mit Fernmetastasen keinen Nutzen von einer Resektion. Für Krankheiten in diesen fortgeschrittenen Stadien gibt es dementsprechend derzeit noch keine kurativen Therapieansätze (15).

Im Fokus dieser Arbeit stehen PatientInnen mit einem Tumorleiden im metastasierten Stadium. Dementsprechend wird die Therapie des lokalisierten Pankreaskarzinoms im folgenden Kapitel nur in ihren Grundzügen beschrieben.

1.8.1 Chirurgische Resektion

Nur etwa 15-20% der PatientInnen befinden sich zum Diagnosezeitpunkt in einem resektablen Tumorstadium (116). Hinzu kommt, dass in etwa 25% der Fälle Operationen aufgrund des Vorliegens einer inoperablen Gefäßinfiltration oder der Feststellung einer systemischen Aussaat abgebrochen werden müssen (117). Auch nach radikaler Resektion erleiden ca. 80% der PatientInnen ein Rezidiv der Erkrankung, welches sich als Lokalrezidiv oder als systemische Metastasierung darstellen kann (118).

Je nach Lokalisation und Größe des Tumors zählen die pyloruserhaltende partielle Pankreatikoduodenektomie und die klassische Kausch-Whipple-Operation für Tumoren im Pankreaskopf, die Pankreasschwanzresektion für Tumoren in Schwanz und Körper und die totale Pankreasresektion für Tumoren, welche die gesamte Bauchspeicheldrüse einnehmen zu den Standardprozeduren (117). Das Ziel der chirurgischen Resektion des

Pankreaskarzinoms sollte eine R0-Resektion (mikroskopisch keine Karzinomzellen nachweisbar) sein, da sie für PatientInnen die größte Chance auf ein Langzeitüberleben bedeutet (119). Je weiter der Tumor vom Resektionsrand entfernt ist, umso besser ist die Prognose (1).

1.8.2 Adjuvante Therapie

Da das Langzeitüberleben nach alleiniger Resektion unter 20% liegt, spielt die adjuvante Therapie eine wichtige Rolle in der Behandlung des Pankreaskarzinoms (120, 121). Der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie ermöglicht eine Verdoppelung des 5-Jahres-Überlebens (122, 123). Ein signifikanter Nutzen einer Radiotherapie im adjuvanten Setting konnte bisher noch nicht ausreichend nachgewiesen werden (12). Die Auswahl des Therapieregimes ist abhängig vom postoperativen Allgemeinzustand der PatientInnen:

- Die Kombinationschemotherapie mit mFOLFIRINOX über 6 Monate ist Therapie der 1. Wahl bei PatientInnen mit ECOG 0-1 in einem Alter von unter 80 Jahren und ermöglicht ein 3-Jahres-Überleben von über 60% (124). Im Vergleich zum metastasierten Pankreaskarzinom kommt es hierbei zur Anwendung eines modifizierten Therapieprotokolls mit reduzierter Dosierung einzelner Medikamentenkomponenten.
- Eine adjuvante Chemotherapie mittels Gemcitabin oder die Anwendung von Gemcitabin in Kombination mit Capecitabin basierend auf Ergebnissen der European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC)-4 Studie kommt zum Einsatz bei Patienten mit einem ECOG Performance Status >1-2 (1, 125).

In einer weiteren Studie der European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC-3) konnte gezeigt werden, dass ein verfrühter Therapiestart (<8 Wochen postoperativ) keinen relevanten Unterschied im Vergleich zu einem Therapiestart zwischen der 8. und 12. postoperativen Woche macht (126). Dahingegen zeigten sich sehr wohl negative Auswirkungen auf die Effektivität der adjuvanten Chemotherapie, wenn die 6 Therapiezyklen nicht vollständig verabreicht werden konnten. Daraus schließt sich, dass eine adjuvante Chemotherapie bis auf 12 Wochen postoperativ verzögert werden kann, um PatientInnen die Möglichkeit zu geben, sich bestmöglich körperlich zu erholen (127).

1.8.3 Palliative Therapie

Annähernd 50% der PatientInnen weisen zum Diagnosezeitpunkt Fernmetastasen auf (128). Systemische Chemotherapie ist die Therapie der Wahl um das Überleben der Betroffenen zu verbessern und die tumorspezifische Symptomatik zu lindern (129). Obwohl es in den letzten Jahren zu großen Fortschritten in der Behandlung des Pankreaskarzinoms gekommen ist, die zu einem besseren Verständnis der Erkrankung beigetragen haben, verbleibt die Prognose des Pankreaskarzinoms beinahe unverändert und die Diagnose bedeutet weiterhin eine große Herausforderung mit eingeschränkten Therapieoptionen (129).

Gemcitabine war über viele Jahre der Standard der chemotherapeutischen Behandlung des Pankreaskarzinoms (130). Durch die Einführung der Kombinationstherapie mittels des FOLFIRINOX-Protokolls und die Anwendung von Gemcitabine in Kombination mit Nab-Paclitaxel kam es zu einem bedeutsamen Fortschritt in der Behandlung (127).

1.8.3.1 First-Line

Conroy et al. veröffentlichten 2011 die ACCORD11/ PRODIGE4- Studie, welche ein Meilenstein in der chemotherapeutischen Behandlung des Pankreaskarzinoms darstellt (124). Modifiziertes FOLFIRINOX (Kombination von Fluoruracil, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin) konnte im Vergleich zu Gemcitabine das mediane Überleben um mehr als 4 Monate, von 6,8 auf 11,1 Monate, steigern, hatte allerdings ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil mit einem größeren Anteil an Grad 3 und Grad 4 Nebenwirkungen, allen voran Neutropenie, Diarrhoe und peripherer Neuropathie (124). In Sachen Lebensqualität profitierten PatientInnen im FOLFIRINOX-Therapieschema trotz vermehrter Nebenwirkungen, da Tumor-assoziierte Symptome und damit einhergehende Einschränkungen der Lebensqualität vergleichsweise später aufgetreten sind (131).

In der MPACT Studie wurde 2013 die Wirkung einer Kombinationstherapie mit Nab-Paclitaxel und Gemcitabine im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabine verglichen (132). Durch die Kombination konnte das mediane Überleben von 6,7 auf 8,5 Monate gesteigert werden (133). Unter Inkaufnahme einer höheren Toxizität, welche unter Umständen in einer Dosisreduktion und Therapieverzögerungen resultieren kann, wurde die Kombination mit Nab-Paclitaxel und Gemcitabine in das First-Line-Setting der Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms aufgenommen (134, 135).

Sowohl FOLFIRINOX als auch Gemcitabine/Nab-Paclitaxel gehören zur First-Line Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms bei PatientInnen mit einem guten Performance-Status und können guten Gewissens auch im lokal fortgeschrittenen Tumorstadium zur Anwendung kommen (127). Ein direkter Vergleich der beiden Therapieschemata ist bisher ausständig. Aus den bisherigen Ergebnissen lässt sich allerdings erschließen, dass FOLFIRINOX das Mittel der Wahl sein sollte, vor allem bei jüngeren Patienten (Alter <65 Jahre) mit einem guten Performance-Status (ECOG 0-1) und normalen Bilirubin-Werten (136). Gemcitabine/Nab-Paclitaxel sollte bevorzugt bei älteren Patienten mit einem grenzwertigen Performance-Status (ECOG 1-2) Anwendung finden (127). Gemcitabine verbleibt als weitere wirksame Therapieoption für PatientInnen mit einem schlechten Performance-Status oder Komorbiditäten, welche gegen eine Kombinationstherapie sprechen. Bei PatientInnen mit einem ECOG-Performance-Status von ≥ 3 sollte von einer weiteren Tumor-spezifischen Therapie abgesehen werden und die Behandlung im Rahmen einer Best Supportive Care symptomatisch erfolgen (136).

1.8.3.2 Second-Line

Wenn es unter der First-Line-Therapie zu einer Tumorprogression kommt, besitzen viele PatientInnen nur mehr einen schlechten Performance-Status. Ein Anteil von ungefähr 40-50% eignet sich jedoch noch für eine Second-Line-Therapie (127, 137).

- Nach dem Progress unter einer FOLFIRINOX-Therapie empfiehlt sich die Anwendung von Gemcitabine/Nab-Paclitaxel in der Second-Line. Obwohl es bisher an großen randomisierten Studien mangelt, hat sich diese Kombination in diesem Setting in kleineren Studien als effektiv erwiesen (129, 138).
- Basierend auf den Ergebnissen der NAPOLI-1 Studie erwies sich die Kombination von nanoliposomal pegyliertem Irinotecan mit 5-Fluoruracil und Leucovorin als anerkannte Second-Line-Therapie für PatientInnen, die eine Tumorprogression unter einer Gemcitabine-basierten Therapie aufwiesen (129, 139).

Nur ein geringer Anteil der PatientInnen (13%) eignet sich nach Progression unter der Second-Line-Therapie noch für eine Third-Line-Therapie (140).

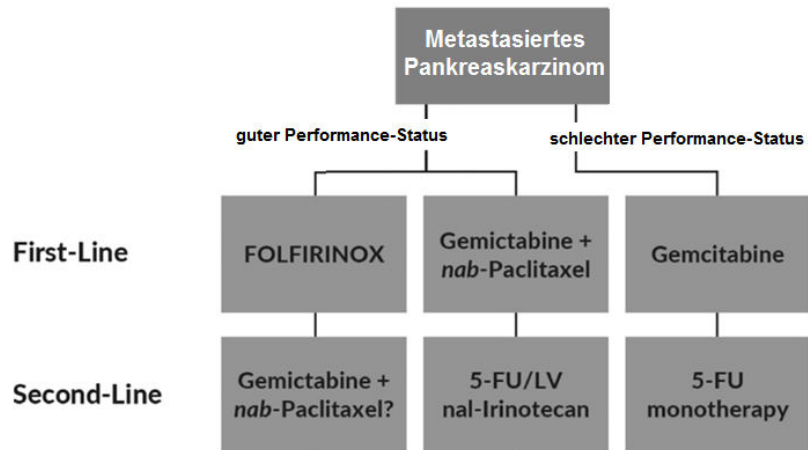


Abbildung 9 Behandlungsstrategie beim metastasierten Pankreaskarzinom adaptiert nach (129)

1.8.3.3 Targeted Therapy

Es besteht ein Mangel an molekularen und genetischen Biomarkern, die in der Behandlung des Pankreaskarzinoms genutzt werden können (129). Therapieprinzipien wie die Immun-Checkpoint-Inhibition, welche in den letzten Jahren in der onkologischen Therapie einen großen Stellenwert erlangt hat und mittlerweile in der Therapie von verschiedenen Tumorarten (Melanom, Lungenkarzinom, Nierenzellkarzinom etc.) Verwendung findet, konnten bisher nicht effektiv in der Therapie des Pankreaskarzinoms angewendet werden (129, 141).

Als ein Fortschritt in der zielgerichteten Tumorthherapie werden Ergebnisse der POLO-Studie angesehen: In der Behandlung von BRCA-mutierten (BRCA1 oder BRCA2) Pankreaskarzinom-PatientInnen (ca. 5-9% der PankreaskarzinompatientInnen) konnte durch Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP)-Inhibitoren in der Erhaltungstherapie nach einer platinbasierten palliativen Chemotherapie eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens erzielt werden (7,4 Monate vs. 3,8 Monate) (142). Aus diesem Grund wurde die Therapie mittels PARP-Inhibitoren in dieser PatientInnen-Untergruppe die erste Biomarker-basierte Therapie, welche für die Therapie des Pankreaskarzinoms zugelassen wurde (143). Zudem gibt es Hinweise, dass PatientInnen mit einem BRCA1/BRCA2 mutierten Pankreaskarzinom besonders von einer Kombination aus Cisplatin und Gemcitabine profitieren können (144).

Ein weiteres Beispiel für die zielgerichtete Therapie des Pankreaskarzinoms ist Erlotinib, ein EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor. In Kombination mit Gemcitabine konnte eine geringe

Steigerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabine nachgewiesen werden (145).

Der zukünftige Weg der tumorspezifischen Therapie zeigt klar in Richtung der zielgerichteten, individualisierten Therapie. Das Know-Your-Tumor-Programm in den USA konnte nachweisen, dass durch eine individualisierte Therapie das Gesamtüberleben von PatientInnen mit Pankreaskarzinom um ein Jahr gesteigert werden kann (146).

KRAS-Mutationen zählen zu den wichtigsten Driver-Mutationen in der Karzinogenese des Pankreaskarzinoms und wurden bis vor Kurzem als unerreichbar für eine zielgerichtete Therapie angesehen (147). In rezenten Studien konnten vielversprechende Resultate in der Anwendung von KRAS G12C-Inhibitoren erreicht werden. Von dieser Therapie könnten in Zukunft etwa 3% aller Pankreaskarzinom-PatientInnen profitieren (148).

1.8.3.4 Supportive Maßnahmen

Die symptomatische Behandlung stellt einen wichtigen Grundpfeiler in der Behandlung von Pankreaskarzinom- PatientInnen in jedem Tumorstadium dar um den Gesundheitszustand so zu verbessern, dass die betroffenen PatientInnen optimal behandelt werden können (128, 149).

- Schmerzen zählen in diesem Patientengut zu den häufigsten Symptomen und können auch in frühen Stadien der Tumorerkrankung bereits sehr stark ausgeprägt sein. Etwa 75% berichten bei Erstdiagnose über Schmerzen, im fortgeschrittenen Stadium betrifft Schmerz 90% der PatientInnen (150). Die Schmerzursache ist zumeist multifaktoriell und Behandlungsoptionen sind durch eine pharmakotherapeutische Analgesie nach dem WHO-Stufenschema und neuropathisch wirksamen Medikamenten oder auch Interventionen, wie einer Neurolyse des Ganglion coeliacum, gegeben (151, 152).
- Eine tumorbedingte Obstruktion der Gallenwege kann endoskopisch durch einen Stent entlastet werden. Ist eine Endoskopie aufgrund einer tumorbedingten Stenosierung des Duodenums nicht möglich, kann eine perkutane transhepatische Cholangiodrainage (PTCD) durchgeführt werden (128).
- Depression und Angstzustände haben eine ähnliche Auswirkung auf die Lebensqualität der Betroffenen wie Schmerz (153). Psychische Erkrankungen sollten auf individueller Basis mittels Psychotherapie oder gegebenenfalls psychopharmakologischer Medikation behandelt werden (153).

- Anorexie und Gewichtsverlust treten bei ca. 80% der PatientInnen auf. Ein schlechter Ernährungszustand hat eine Reduktion der Lebensqualität, die Erhöhung behandlungsbedingter Nebenwirkungen und letztendlich die Verkürzung der Überlebenszeit zur Bedeutung (128, 154). Supportive Maßnahmen sind in diesem Fall durch enterale Ernährung über Duodenalsonden oder perkutane endoskopische Gastrostomie, bzw. als parenterale Ernährung möglich (155).
- Eine exokrine Pankreasinsuffizienz kann durch die Verlegung des Pankreashauptganges verursacht werden und in Bauchschmerzen, Blähungen und Steatorrhoe resultieren. Die Fettabsorption und Symptomatik kann in diesen Fällen durch die Supplementierung der Pankreasenzyme verbessert werden (128).

1.9 Metastasierung

1.9.1 Grundprinzipien

Invasion und Metastasierung gehören zu den wichtigsten Merkmalen maligner Tumoren und sind in etwa 90% der Fälle verantwortlich für tumorbedingten Tod (40, 156). Als Invasion wird das Wachsen der Tumorzellen in das normale Gewebe und die Zerstörung der physiologischen Gewebestruktur bezeichnet, während die Metastasierung, bei der Tumorzellen in andere Bereiche des Körpers verschleppt werden, als Folge eines invasiven Wachstums entsteht. Die drei folgenden Mechanismen ermöglichen den Tumorzellen die Ausbreitung im Körper:

- Lymphogen – Tumorzellen dringen in Lymphgefäße ein und können sich einerseits in den Lymphknoten ablösen sowie Absiedelungen bilden, andererseits können sie sich weiter über die Lymphgefäße ausbreiten. Letztendlich können die Tumorzellen über den Ductus thoracicus in den Blutkreislauf gelangen.
- Hämatogen – je nach Lokalisation des Primärtumors findet eine Unterscheidung in vier Typen statt:
 - Cava-Typ – Zellen aus Primärtumoren, die im Einflussbereich von V. cava inf. und V. cava sup. liegen, gelangen über das Herz in die Lunge und entwickeln dort Metastasen.
 - Pfortader-Typ – Zellen von Tumoren aus dem Einflussbereich der Pfortader gelangen in die Leber und können sich dort ansiedeln.

- Lungenvenen-Typ – Zellen aus Lungentumoren gelangen über die Lungenvenen und das Herz ins arterielle Gefäßsystem und siedeln sich in Organen des großen Körperkreislaufs an.
- Vertebral-venöser-Typ – Metastasierung findet retrograd über das paravertebrale Venengeflecht statt.
- Kavitär – Bricht ein Tumor in einen Hohlraum (= seröse Höhlen des Körpers: Pleura, Perikard, Peritoneum) ein, kann er sich in diesem Ausbreiten und Weiterwachsen. Dadurch kann es zu multiplen Abtropfmetastasen und einer flächenhaften Ausbreitung des Tumors (= Karzinose) kommen (40).

Auf zellulärer Ebene lässt sich die Metastasierung vereinfacht durch eine Sequenz von einzelnen Schritten erklären. Dazu zählen: Lokale Invasion, Intravasation, Überleben in der Zirkulation, Extravasation und Kolonisation des Zielorgans (157). Nach der Entwicklung eines lokal aggressiven Tumors müssen Zellen den Weg in die Zirkulation finden und daraufhin aus der Zirkulation austreten und ein Zielorgan infiltrieren (158). Nach der Infiltration des Organs kommt es zur Ausbildung einer aggressiven Tumorzell-Kolonie. Gelingt dieser Kolonie das Überleben in der Mikroumgebung des Zielorgans durch die Generierung spezifischer funktioneller Eigenschaften, bildet sich aus der mikrometastatischen Masse eine makroskopische Metastase aus (159). Für die einzelnen Schritte sind unterschiedliche „Metastasierungsgene“ verantwortlich (160).

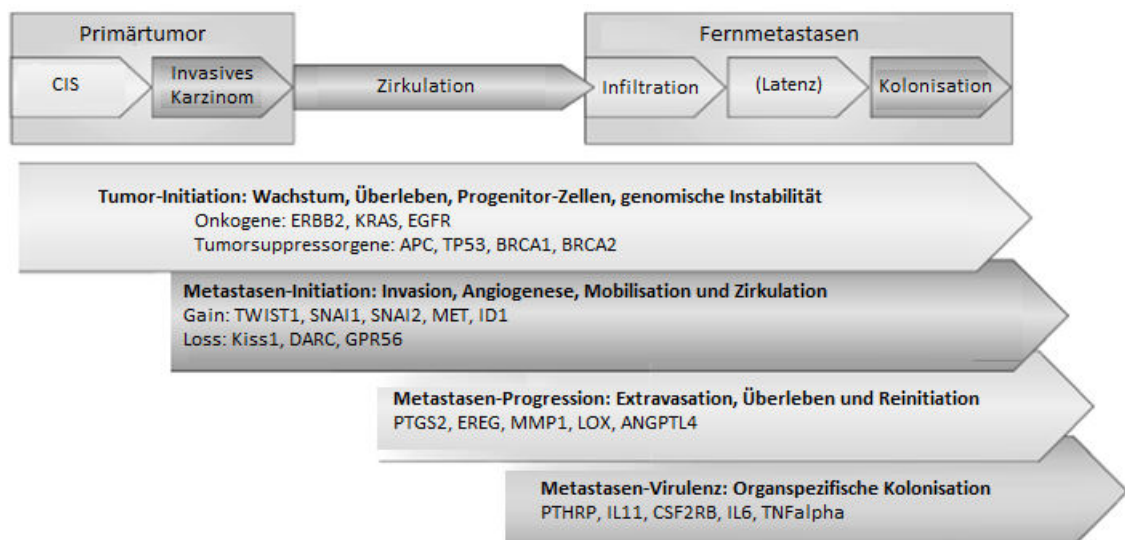


Abbildung 10 Grundschritte der Metastasierung und dazugehörige Metastasierungsgene adaptiert nach (158)

Verschiedene Tumorarten unterscheiden sich durch einen unterschiedlichen zeitlichen Verlauf der Metastasierung und den Organen, die von der Metastasierung betroffen sind (158). Eine lange Latenz zwischen dem Auftreten des Primärtumors und der Metastasen spricht für eine lange Anpassungszeit, welche von den malignen Zellen für die Mikroumgebung des Zielorgans benötigt wird und zeigt sich unter anderem bei PatientInnen mit Mammakarzinomen, Prostatakarzinomen, Melanomen oder Nierenzellkarzinomen (158, 161). Dahingegen scheinen Zellen schnell metastasierender Tumoren wie dem kleinzelligen Lungenkarzinom oder dem Pankreaskarzinom bereits sehr früh in der Entwicklung des Primärtumors Funktionen zu entwickeln, die eine schnelle Anpassung in der Umgebung des Zielorgans ermöglichen (162, 163). Darüber hinaus können beispielsweise Lungen- und Mammakarzinome in viele verschiedene Organe (u.a. Knochen, Lunge, Leber etc.) metastasieren, wohingegen Prostatakarzinome oder okuläre Melanome sich in ihrer Absiedelung in den meisten Fällen auf die Knochen oder die Leber beschränken (164, 165). Des Weiteren ist bei manchen PatientInnen eine simultane Metastasierung in multiplen Organen anzutreffen. Diese kann entweder das Ergebnis einer synchronen Streuung des Primärtumors sein oder methachron als Folge einer bereits manifesten Metastase entstehen (165). Als Beispiel für metachrone Metastasierungsmuster seien Kolonkarzinome erwähnt, in welchen Lungenmetastasen erst als Folge einer Lebermetastasierung beobachtet werden können (166).

1.9.2 Metastasierungsverhalten des Pankreaskarzinoms

Beim Pankreaskarzinom finden sich Metastasen am häufigsten in der Leber, gefolgt von Lunge und Peritoneum. Zudem sind in etwa 10% der Fälle Metastasen in Nebennieren und Knochen anzufinden (167). Erste Metastasen treten in der Regel in regionären Lymphknoten und nach hämatogener Aussaat über den Pfortader-Typ der hämatogenen Metastasierung in der Leber auf (40). Das Auftreten von Lungenmetastasen ist mit dem Vorhandensein tumorbefallener Lymphknoten vergesellschaftet. Daher liegt die Annahme nahe, dass die Tumorzellen ihren Weg zur Lunge lymphogen über den Ductus thoracicus, welcher in der Vena subclavia mündet, finden (168). Die Absiedelung in das Peritoneum ist oft Folge von Tumoren, die im Pankreasschwanz lokalisiert sind und findet kavitär statt (40).

Die Metastasierung des Pankreaskarzinoms folgt auf molekularer Ebene den Grundprinzipien der Ausbildung von Metastasen: Umprogrammierung der Tumorzellen, Migration und Invasion in das Stroma, Umgehung des Immunsystems, Eintritt in die systemische Zirkulation, Kolonisation und Einnistung in der neuen Tumorumgebung (166). Im Vergleich zu anderen Tumorentitäten bildet das Pankreaskarzinom deutlich früher im Krankheitsverlauf Fernmetastasen aus. Die kurze Latenzzeit, welche von den Tumorzellen für die Anpassung an die Mikroumgebung des Zielorgans benötigt wird, ist ein Zeichen dafür, dass entweder in prämaligen Zellen bereits eine Kompetenz für die Metastasierung in mehrere Organe vorhanden ist oder die Kompetenz sehr früh im Verlauf der Tumorerkrankung erworben wird (158). Nichtsdestotrotz handelt es sich bei der Metastasierung um einen komplexen Prozess, der schätzungsweise ab dem Zeitpunkt der Ausbildung der ersten Tumorzelle 5 Jahre in Anspruch nimmt (169). Aufgrund der Tumorheterogenität und genetischen Instabilität der Tumorzellen, die eine fortlaufende, parallele und unterschiedliche Evolution zwischen verschiedenen Metastasen initiieren, scheint es Unterschiede in der molekularen Struktur und im klinischen Verhalten der Metastasen verschiedener Zielorgane zu geben (170). Die prognostische Wertigkeit verschiedener Metastasenlokalisationen und Unterschiede, die die Anzahl der betroffenen Organregionen auf das Gesamtüberleben haben kann, wurden bisher in vergleichsweise wenigen Studien behandelt und ist dementsprechend noch in keiner Therapie-Guideline berücksichtigt worden (171).

2 Studienziel

Diese retrospektive Studie wurde mit dem Ziel durchgeführt, in einer großen Kohorte von PatientInnen mit histologisch verifiziertem Pankreaskarzinom unterschiedliche Metastasenlokalisationen zu erheben und herauszufinden, ob die Lokalisation in Zukunft als zusätzlicher prognostischer Parameter verwendet werden könnte.

Metastasen treten beim Pankreaskarzinom überwiegend in der Leber auf. In einem gewissen Anteil der PatientInnen sind andere Organsysteme von der Metastasierung betroffen ohne Beteiligung der Leber. Dies könnte ein Hinweis auf Unterschiede in der Tumorbiologie verschieden metastasierender Pankreaskarzinome sein (172).

Um eine genauere Aussage über Outcome und Prognose des metastasierten Pankreaskarzinoms treffen zu können, ist ein besseres Verständnis der Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium notwendig (4). Prä- und postoperative CA19-9-Werte, Lymphknotenbeteiligung und Tumorgröße sind bereits gut etablierte Prognoseparameter (3). Genauso wie bei anderen Tumorerkrankungen (z.B. Prostatakarzinom), bei welchen Tumorausbreitung und Metastasenlokalisation in einem direkten Zusammenhang mit der Prognose stehen, vermutet man auch beim Pankreaskarzinom eine Assoziation zwischen den spezifischen Metastasen und dem krankheitsspezifischen Outcome (4, 173).

3 Material und Methoden

3.1 PatientInnen und Datenerhebung

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 431 PatientInnen mit zum Diagnosepunkt metastasiertem Pankreaskarzinom, welche sich zwischen 2004 und 2020 an der klinischen Abteilung für Onkologie des Universitätsklinikums Graz in Behandlung befanden, untersucht.

Als Einschlusskriterium für die Aufnahme der PatientInnen galt das Vorhandensein mindestens einer Metastase zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Pankreaskarzinoms. Der Zeitpunkt der Erstdiagnose wurde in diesem Sinne als das Datum der histologischen Bestätigung definiert.

Daten aller PatientInnen wurden aus dem medizinischen Dokumentationssystem MEDOCS® entnommen. In diesem Netzwerk finden sich sowohl Einträge der Klinik für Onkologie als auch der Institute für Pathologie und Radiologie am Universitätsklinikum Graz sowie weiterer KAGES-Krankenhäuser in der Steiermark. Mittels Eingabe von Namen und Geburtsdatum wurden die PatientInnen einzeln im MEDOCS®-System aufgesucht und gemeinsam mit den für die Studie erhobenen Werten in einer Excel®-Tabelle eingetragen. PatientInnendaten wurden vor der Analyse pseudonymisiert und die Excel®-Datei wurde mittels Passwort verschlüsselt, um nur autorisierten Personen einen Zugriff auf die Daten zu ermöglichen.

Folgende Daten wurden aus den vorhandenen PatientInnenbefunden übernommen:

- Name und Geschlecht
- Geburtsdatum
- Diagnosedatum
- Tumorgrad
- TNM-Stadium
- Metastasierungsmuster
- Letztes Follow-Up
- Todeszeitpunkt (falls vorhanden)
- Chemotherapie (FOLFIRINOX vs. Gemcitabine/Nab-Paclitaxel)
- Laborwerte: Bilirubin, GOT, GPT, GGT, AP, CHE, Lipase, Amylase, CA19-9, Albumin, Gesamteiweiß, Harnsäure, Leukozyten, Neutrophile, Lymphozyten, Monozyten, Thrombozyten und CRP

Während der palliativen Behandlung fand alle 8-12 Wochen in „Follow-Up“-Untersuchungen die klinische und radiologische Evaluierung der PatientInnen statt. Kam es zu einem „Lost to follow-up“ wurden PatientInnen aus der Studie ausgeschlossen.

Die Ermittlung des Todeszeitpunktes erfolgte mithilfe des Zentralregisters der Statistik Austria.

Die Studie wurde vor Beginn der Datenerhebung von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz geprüft und genehmigt (26-196 ex 13/14). Da es sich um eine retrospektive Datenbankanalyse handelte, musste die schriftliche Einwilligung der individuellen PatientInnen nicht gesondert eingeholt werden.

3.2 Statistische Auswertung

Die erfassten PatientInnendaten und die grafische Darstellung wurden mittels SPSS® Version 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ausgewertet und realisiert.

Die primäre Zielgröße der statistischen Untersuchung ist das tumorspezifische Überleben (CSS = „cancer-specific survival“). Dieses wurde als die Zeitspanne zwischen der histologischen gesicherten Diagnose und dem tumorassoziierten Tod oder dem Cut-Off-Zeitpunkt in Monaten definiert. Als Landmark-Zeitpunkt für die Berechnung wurde ein tumorspezifisches Überleben von 24 Monaten ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose verwendet.

Für die Berechnung der Assoziation zwischen dem Metastasierungsmuster und klinisch-pathologischer Parameter wurden nicht-parametrische Tests durchgeführt (Mann-Whitney U-Test und χ^2 test).

Zur Darstellung des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit der verschiedenen untersuchten Variablen wurde eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt. Die Überlebenszeit wurde gemeinsam mit dem Status „verstorben“ oder „nicht verstorben“ in Beziehung zu den klinisch-pathologischen Parametern gesetzt und anschließend grafisch dargestellt. Die Kurvendarstellung erlaubt einen schnellen Vergleich des Überlebens zwischen den verschiedenen Gruppen.

Anschließend wurde mittels Log-Rank-Test das Vorhandensein signifikanter Unterschiede in der Überlebensverteilung überprüft. Durch den Log-Rank-Test lässt sich herausfinden, ob Gruppen, deren Gesamtüberleben miteinander verglichen wurde, sich statistisch signifikant voneinander unterscheiden oder nicht. Für einen signifikanten Unterschied muss der p-Wert das festgelegte Signifikanzniveau von $\alpha < 0,05$ unterschreiten.

Die Parameter Geschlecht, Tumorgrad, Alter, AP, CHE, C-reaktives Protein und Neutrophile Granulozyten wurden mittels univariater und multivariater Cox-Analyse ausgewertet. Die Cox-Analyse dient zur Berechnung des Risikos (Hazard ratio) im Vergleich von 2 oder mehreren Gruppen bezüglich eines klinischen Endpunktes. Die zweiseitige Signifikanzgrenze lag auch hier bei $p < 0,05$.

Die Hazard-Ratio zeigt den Vergleich des Einflusses einer Variablen mit einer als Referenz definierten Variable in Bezug auf die Mortalität an und kann als relatives Risiko gedeutet werden. Um die Streuung des Risikobereichs angeben zu können, wurden die korrespondierenden Konfidenzintervalle von 95 % ermittelt.

In der multivariaten Cox-Analyse wurde der gleichzeitige Einfluss verschiedener Einflussvariablen untersucht. Als unabhängig deklarierte man Parameter, die in der Analyse einen p-Wert erreichten, der kleiner als das vordefinierte Signifikanzniveau war.

Nicht für alle PatientInnen konnten für alle zu erhebenden Parameter Ergebnisse im MEDOCS gefunden werden, da sie entweder nicht dokumentiert oder nicht erhoben wurden. Wenn Parameter nicht vollständig erfasst werden konnten, wurden diese unter „Fehlend“ gekennzeichnet und dargestellt.

4 Ergebnisse

Die Studienpopulation setzte sich aus 431 TeilnehmerInnen, 177 (41,1%) Frauen und 254 (58,9%) Männern, mit histologisch verifiziertem, metastasierten Pankreaskarzinom zusammen.

Das mediane Alter betrug 67 Jahre, wobei die 25. Perzentile bei 58 und die 75. Perzentile bei 73 Jahren lag. Das mediane Überleben lag bei 5 Monaten und nach 2 Jahren waren 50 (11,6%) PatientInnen noch am Leben.

Das Tumorgrading war bei 13 (3%) PatientInnen G1, bei 145 (33,6%) G2, bei 162 (37,6%) G3 und bei nur 5 (1,2%) PatientInnen G4. Dementsprechend war in 106 (24,6%) Fällen kein Tumorgrad zu erheben.

Bezüglich des Metastasierungsmusters zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigten sich bei 263 (61%) PatientInnen nur Lebermetastasen. Bei 19 (4,4%) PatientInnen war nur die Lunge betroffen und in 60 (13,9%) Fällen fand die Metastasierung ausschließlich als Peritonealkarzinose statt. Leber- und Lungenmetastasen traten gemeinsam in 39 (9%) Fällen, Leber- und Peritonealmetastasen in 41 (9,5%), Lungen- und Peritonealmetastasen in 3 (0,7%) Fällen auf und 6 (1,4%) Mal zeigte sich zum Diagnosezeitpunkt bereits ein Befall von Leber, Lunge und Peritoneum.

Daraus erschließt sich, dass bei der Erstdiagnose in 342 (79%) Fällen Metastasen in nur einer Organregion auftraten. Bei 89 (20,6%) PatientInnen war mehr als eine Organregion von der Metastasierung betroffen.

Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der deskriptiven Analyse zusammen:

Tabelle 5 Häufigkeitsverteilung in der Studienpopulation

Charakteristik		Anzahl	Prozent
Geschlecht			
	Männer	254	58,9%
	Frauen	177	41,1%
Tumorgrad			
	G1	13	3%
	G2	145	33,6%
	G3	162	37,6%
	G4	5	1,2%
	Fehlendes Grading	106	24,6%
	G1 + G2	158	48,6%
	G3 + G4	167	51,4%
Metastasierungsmuster			
	Leber	263	61%
	Lunge	19	4,4%
	Peritoneum	60	13,9%
	Leber + Lunge	39	9%
	Leber + Peritoneum	41	9,5%
	Lunge + Peritoneum	3	0,7%
	Leber + Lunge + Peritoneum	6	1,4%
	1 Organ betroffen	342	79%
	≥2 Organe betroffen	89	20,6%
Cut-Off 2 Jahre nach Erstdiagnose			
	Lebend	50	11,6%
	Verstorben	381	88,4%

Abhängig vom Vorhandensein von Metastasen, die sich auf die Lunge beschränken, im Gegensatz zu Metastasierung an anderen Orten (Leber, Peritoneum bzw. in Kombination) wurde die Studienpopulation in zwei Gruppen geteilt. In der Gruppe der PatientInnen mit isoliert auftretenden Lungenmetastasen konnte ein medianes Überleben von 13 Monaten (95% KI 8,7-17,2 Monate) festgestellt werden, wohingegen PatientInnen mit Metastasen an anderen Lokalisationen ein medianes Überleben von 5 Monaten (95% KI 4,1-5,8 Monate, $p = 0,031$) aufwiesen.

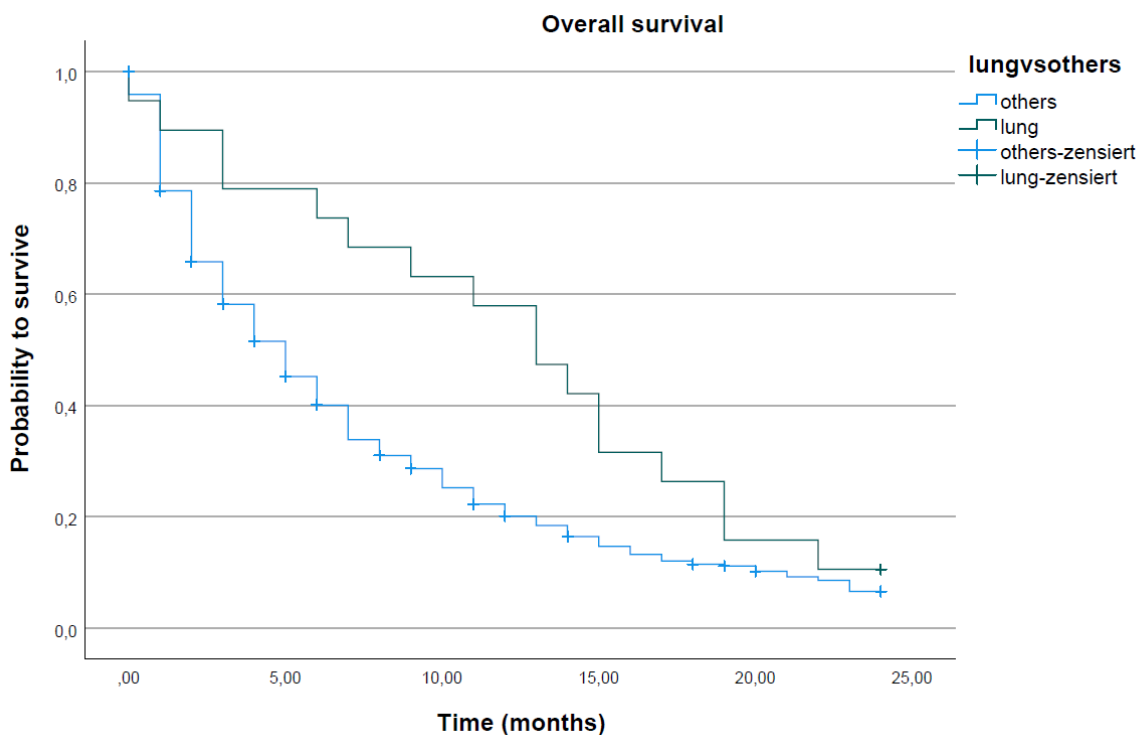


Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurve - Vergleich zwischen PatientInnen mit ausschließlich Lungenmetastasen und Metastasierung an anderer Lokalisation

Das Auftreten von Lungenmetastasen war nicht mit anderen klinisch-pathologisch prognostischen Variablen wie Geschlecht, Tumorgrading, Tumorlokalisierung sowie der Verabreichung von FOLFIRINOX oder Gemcitabine/Nab-Paclitaxel assoziiert.

Tabelle 6 Zusammenhang klinisch-pathologischer Parameter und Metastasierungsmuster

Charakteristik		Lunge	Leber/Peritoneum/Kombination	p-Wert
Geschlecht				
	Männlich	10 (2,3%)	244 (56,6%)	0,636
	Weiblich	9 (2,1%)	168 (39%)	
Tumorgrad				
	G1 + G2	6 (1,8%)	152 (46,8%)	0,765
	G3 + G4	5 (1,5%)	162 (49,8%)	
Tumorlokalisierung				
	Caput	5 (1,2%)	105 (24,4%)	0,751
	Corpus	3 (0,7%)	95 (22%)	
	Fehlend	11 (2,6%)	212 (49,2%)	
FOLFIRINOX				
	Ja	1 (0,2%)	24 (5,6%)	1,000
	Nein	18 (4,2%)	388 (90%)	
Gemcitabine/Nab-Paclitaxel				
	Ja	6 (1,4%)	77 (17,9%)	0,228
	Nein	13 (3%)	335 (77,7%)	

Im Vergleich der beiden Gruppen zeigten sich signifikante Unterschiede in folgenden Laborwerten: Neutrophile Granulozyten ($p= 0,049$), Gesamteiweiß ($p= 0,038$), alkalische Phosphatase ($p= 0,009$) und Cholinesterase ($p= 0,025$). Der Vergleich der Werte von CA19-9, Lymphozyten, Monozyten, Thrombozyten, Albumin, Transaminasen, Lipase, Amylase und Bilirubin zeigte keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen.

Tabelle 7 Zusammenhang klinisch-pathologischer Parameter mit dem Metastasierungsmuster

Charakteristik	Lunge	L / P / K	p-Wert
Neutrophile Granulozyten	18	331	0,049
Gesamteiweiß	5	54	0,038
Alkalische Phosphatase	17	333	0,009
Cholinesterase	11	199	0,025
CA19-9	12	267	0,271
Lymphozyten	8	129	0,723
Monozyten	19	412	0,995
Thrombozyten	19	412	0,797
CRP	19	408	0,315
Lipase	19	412	0,476
Amylase	19	412	0,150
Bilirubin	19	412	0,545
GGT	19	412	0,216
GOT	19	412	0,967
GPT	19	412	0,885
Harnsäure	19	412	0,109
Albumin	16	272	0,311
Alter	19	412	0,362

Um den prognostischen Wert des Metastasierungsmusters in Abhängigkeit von anderen klinisch-pathologischen Parametern zu untersuchen, wurden darüber hinaus univariate und multivariate Cox-Analysen durchgeführt.

Die univariate Analyse zeigte den prognostischen Wert von Geschlecht (HR= 1,232 (95%-KI (= 95%-Konfidenzintervall) 1,003-1,513), p=0,047), isolierten Lungenmetastasen (HR= 0,606 (95%-KI 0,372–0,988), p=0,045), Alter (HR=1,012 (95%-KI 1,002-1,022), p=0,021), Neutrophile Granulozyten (HR= 1,092 (95%-KI 1,053-1,131), p<0,001) Tumorgrad (HR= 1,299 (95%-KI 1,028-1,641), p=0,028), C-reaktives Protein (HR= 1,007 (95%-KI 1,005-1,009), p<0,001), alkalischer Phosphatase (als kontinuierliche Variable gerechnet, p=0,001) und Cholinesterase (als kontinuierliche Variable gerechnet, p<0,001).

In der multivariaten Analyse erwiesen sich nur das C-reaktive Protein (HR=1,007 (95%-KI 1,002-1,012), p=0,003), die alkalische Phosphatase (HR=1,001 (95%-KI 1,000-1,001), p=0,035) und die Cholinesterase (als kontinuierliche Variable gerechnet, p=0,035) als unabhängige prognostische Marker.

Tabelle 8 Univariate- und Multivariate Cox-Analyse zum Metastasierungsmuster

Charakteristik	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
Geschlecht	1,232 (1,003-1,513)	0,047	0,855 (0,592-1,236)	0,406
Lungenmetastasen (isoliert)	0,606 (0,372- 0,988)	0,045	0,649 (0,277-1,520)	0,319
Alter	1,012 (1,002-1,022)	0,021	1,012 (0,992-1,032)	0,246
Neutrophile Granulozyten (kontinuierlich)	1,092 (1,053-1,131)	<0,001	0,991 (0,918-1,069)	0,816
Tumorgrad	1,299 (1,028-1,641)	0,028	1,227 (0,861-1,748)	0,257
CRP (kontinuierlich)	1,007 (1,005-1,009)	<0,001	1,007 (1,002-1,012)	0,003
Alkalische Phosphatase (kontinuierlich)	1,000 (1,000-1,000)	0,001	1,001 (1,000-1,001)	0,035
Cholinesterase (kontinuierlich)	1,000 (1,000-1,000)	<0,001	1,000 (1,000-1,000)	0,035

Darüber hinaus wurde der prognostische Wert der Anzahl der Metastasenlokalisationen untersucht. Dementsprechend wurde die Studienpopulation in 2 Gruppen geteilt: PatientInnen mit Metastasen an einer Lokalisation (z.B. Lunge, Leber oder Peritoneum) wurden mit PatientInnen verglichen, bei denen bereits zwei oder mehrere Organsysteme zum Diagnosezeitpunkt von der Metastasierung betroffen waren.

Das mediane Überleben von Patienten mit einer Metastasenlokalisation betrug 5 Monate (95%-KI 4,1-5,9 Monate), wohingegen PatientInnen mit zwei oder mehreren Metastasenlokalisationen ein medianes Überleben von 4 Monaten (95%-KI 2,6-5,4 Monate, $p=0,005$) aufwiesen.

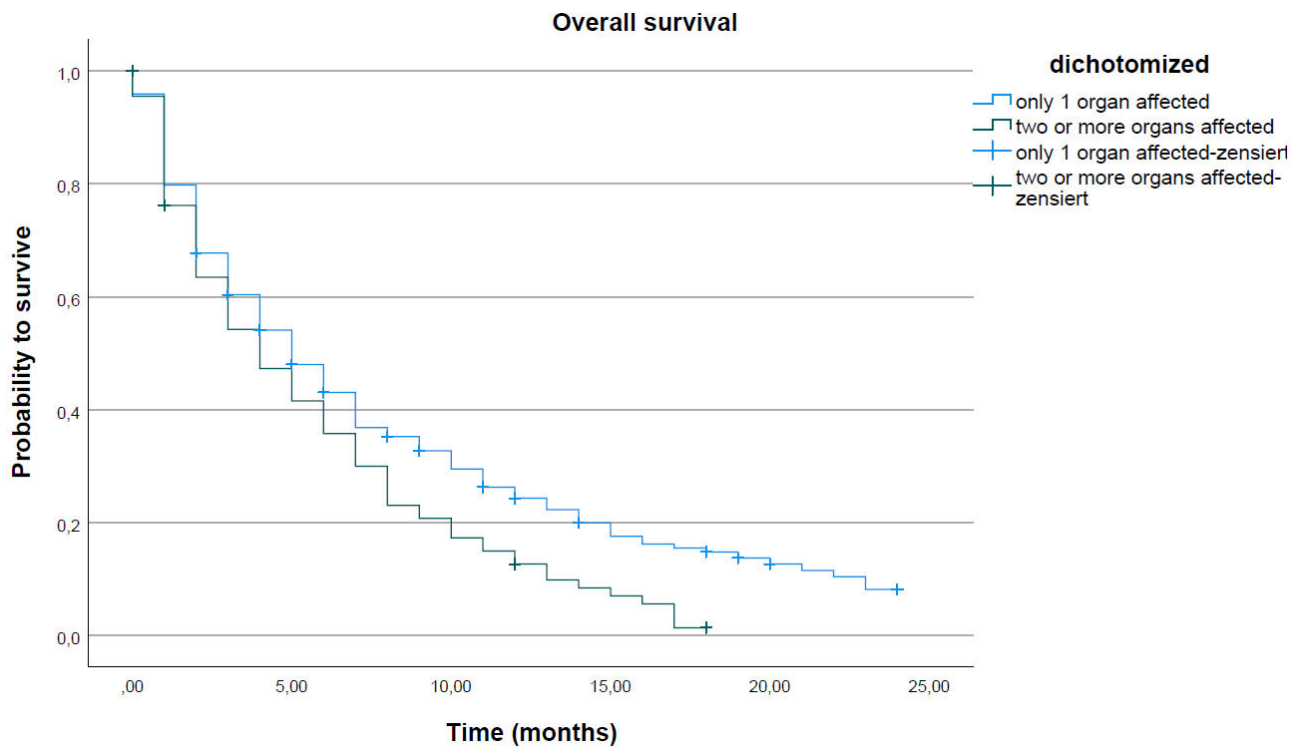


Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurve – Vergleich des medianen Überlebens in Abhängigkeit von der Anzahl der betroffenen Organregionen

Das Auftreten von auf eine Lokalisation beschränkten Metastasen zeigte sich, bis auf eine Assoziation bei der Tumorlokalisierung, nicht assoziiert mit anderen klinisch-pathologisch prognostischen Variablen wie Geschlecht, Tumorgrading, sowie der Verabreichung von FOLFIRINOX oder Gemcitabine/Nab-Paclitaxel.

Tabelle 9 Zusammenhang klinisch pathologischer Parameter mit der Anzahl betroffener Organe

Charakteristik		1 Organ betroffen	≥2 Organe betroffen	p-Wert
Geschlecht				
	Männlich	205 (47,6%)	49 (11,4%)	0,468
	Weiblich	137 (31,8%)	40 (9,3%)	
Tumorgrad				
	G1 + G2	123 (37,8%)	35 (10,8%)	0,491
	G3 + G4	136 (41,8%)	31 (9,5%)	
Tumorlokalisierung				
	Caput	97 (46,6%)	13 (6,3%)	0,029
	Corpus	75 (36,1%)	23 (11,1%)	
	Fehlend	223		
FOLFIRINOX				
	Ja	18 (4,2%)	7 (1,6%)	0,320
	Nein	324 (75,2%)	82 (19%)	
Gemcitabine/Nab-Paclitaxel				
	Ja	69 (16%)	14 (3,2%)	0,370
	Nein	273 (63,3%)	75 (17,4%)	

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Kohorten zeigten sich im Vergleich folgender Laborwerte: Neutrophile Granulozyten ($p=0,001$), Leukozyten ($p=0,013$), CA19-9 ($p=0,029$), Albumin ($p=0,010$), Lipase ($p=0,001$) und Amylase ($p=0,040$). Der Vergleich von Lymphozyten, Monozyten, Thrombozyten, C-reaktives Protein, Gesamteiweiß, Albumin, Transaminasen, Cholinesterase, Bilirubin, alkalische Phosphatase, Harnsäure und Alter zeigte keine signifikante Assoziation.

Tabelle 10 Zusammenhang klinisch-pathologischer Parameter mit der Anzahl betroffener Organe

Charakteristik	1 Organ betroffen	≥2 Organe betroffen	p-Wert
Neutrophile Granulozyten	276	73	0,001
Leukozyten	342	89	0,013
CA19-9	224	55	0,029
Albumin	227	61	0,010
Lipase	342	89	0,001
Amylase	342	89	0,040
Lymphozyten	102	35	0,355
Thrombozyten	342	89	0,162
Monozyten	342	89	0,115
CRP	338	89	0,181
Gesamteiweiß	51	8	0,903
GGT	342	89	0,701
GOT	342	89	0,854
GPT	342	89	0,419
Cholinesterase	173	37	0,491
Bilirubin	342	89	0,677
Alkalische Phosphatase	277	73	0,372
Harnsäure	342	89	0,757
Alter	342	89	0,446

Das C-reaktive Protein (HR= 1,007 (95%-KI 1,002-1,012), p= 0,003), die alkalische Phosphatase (HR=1,001 (95%-KI 1,000-1,001), p= 0,033) und die Cholinesterase (HR=1,000 (95%-KI 1,000-1,000), p= 0,020) erwiesen sich in der multivariaten Analyse als unabhängige prognostische Marker.

Tabelle 11 Univariate- und Multivariate Cox-Analyse

Charakteristik	Multivariate Analyse	
	HR (95% KI)	p-Wert
Geschlecht	0,861 (0,595-1,245)	0,427
Betroffene Organe (1 vs. ≥2)	0,989 (0,618-1,582)	0,962
Tumorgrad	1,208 (0,849-1,719)	0,295
Neutrophile Granulozyten (kontinuierlich)	0,989 (0,916-1,068)	0,783
Alter	1,012 (0,992-1,032)	0,243
CRP (kontinuierlich)	1,007 (1,002-1,012)	0,003
Alkalische Phosphatase (kontinuierlich)	1,001 (1,000-1,001)	0,033
Cholinesterase (kontinuierlich)	1,000 (1,000-1,000)	0,020

5 Diskussion

5.1 Studienlage

In den letzten Jahren kam es als Ergebnis intensiver Forschung zu bedeutenden Fortschritten im Verständnis und der Therapie des Pankreaskarzinoms. Dennoch befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose mehr als 50% der PatientInnen bereits im metastasierten Stadium der Erkrankung und in diesem stellt die Chemotherapie nach wie vor die primäre Behandlungsmöglichkeit dar mit der Aussicht auf ein medianes Überleben zwischen 6 und 18 Monaten (120, 132, 137, 143). Bisher profitiert nur ein relativ geringer Teil der PatientInnen von neu etablierten zielgerichteten Therapien (137). Als Folge des aggressiven Verhaltens und der schlechten Prognose des Pankreaskarzinoms geht man davon aus, dass etwa 95% der Erkrankten daran nach 5 Jahren versterben (120).

Im klinischen Alltag sind der prä- und postoperative CA19-9 Serum-Spiegel, die Lymphknoten-Beteiligung und auch die Größe des Primärtumors prognostische Parameter die bereits gut etabliert sind (3).

Obwohl die Metastasierung ein omnipräsenter Bestandteil des Themas Pankreaskarzinom ist, wurden die prognostische Wertigkeit verschiedener Metastasenlokalisationen und der Unterschied, den die Anzahl der Organregionen die von Metastasen betroffen sind auf das Gesamtüberleben hat, bisher nur in vergleichsweise wenigen Studien behandelt (171, 174-180) und Ergebnisse von wenigen AutorInnen publiziert (181). Dementsprechend wurden die Metastasenlokalisation und –anzahl betroffener Regionen bis zu diesem Zeitpunkt noch in keiner Therapie-Guideline berücksichtigt (171).

Metastasen des Pankreaskarzinoms können prinzipiell in jedem Organ vorkommen. Die Leber ist am häufigsten von der Metastasierung betroffen, gefolgt von Peritoneum und Lunge. In 10% der Fälle betrifft die Metastasierung Nebennieren oder Knochen (167). Grundsätzlich ist eine Metastasierung in extra-abdominelle Organe häufig mit einem Primum im Pankreaskörper oder –schwanz vergesellschaftet (182). Es scheint ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von tumorbehafteten Lymphknoten und dem Vorhandensein von Lungenmetastasen zu bestehen. Daraus ergibt sich die Theorie, dass die Tumorzellen ihren Weg aus dem Pankreas mit der Lymphe über den Ductus thoracicus in die Vena subclavia finden und folglich über die Pulmonalarterien in die Lunge gelangen.

Dieser Prozess steht im Gegensatz zur hämatogenen Metastasierung der Tumorzellen in die Leber (168).

Auf molekularer Ebene setzt sich die Metastasierung aus mehreren kleinen Schritten zusammen: Umprogrammierung der Tumorzellen, Migration und Invasion in das Stroma, Umgehung des Immunsystems, Eintritt in die systemische Zirkulation, Kolonisation und Einnistung in einer neuen Tumorumgebung (166). Hierbei handelt es sich um einen komplexen Prozess, der Schätzungen zu Folge etwa 5 Jahre ab dem Zeitpunkt der Entstehung der ersten Tumorzelle in Anspruch nimmt (169). Hinzu kommt der Zeitraum von der ersten Mutation bis zur Entstehung der ersten Tumorzelle, der etwa 10 Jahre in Anspruch zu nehmen scheint. Darüber hinaus gewinnt die Erkenntnis an Bedeutung, dass Metastasen desselben Tumors in verschiedenen Zielorganen eine unterschiedliche molekulare Struktur und ein unterschiedliches klinisches Verhalten aufweisen (166). Grund dafür sind die Tumorheterogenität und genetische Instabilität der Tumorzellen, die auch nach der Metastasierung erhalten bleiben und folglich in einer fortlaufenden, parallelen und unterschiedlichen Evolution zwischen verschiedenen Metastasen resultieren (170). Letztendlich dauert es schätzungsweise 2 Jahre bis die PatientInnen an der Metastasierung sterben (169).

Die Gewebshypoxie gilt als ein Faktor, der als wichtiger Driver für genetische Veränderungen, welche infolge den Metastasierungsprozess aktivieren, fungiert (183). Schnell wachsende Tumorzellen stoßen in ihrer Entwicklung an einen Punkt, an dem der zugeführte Sauerstoff für ein weiteres Wachstum nicht mehr ausreicht (184). Dieser Umstand stößt Veränderungen in der Genexpression an, welche in einer Metastasierung der Tumorzellen resultieren (184). Es ist davon auszugehen, dass Tumorzellen in metastasierten Organen in ihrer weiteren Entwicklung, abhängig von der Tumorumgebung, weitere Veränderungen ihrer Genexpression unternehmen (170). In Anbetracht dieser Erkenntnisse liegt die Feststellung nahe, dass sich die Biologie der Tumorabsiedelungen in verschiedenen Organen grundlegend unterscheidet. Der Nachweis eines Überlebensunterschiedes abhängig von der Metastasenlokalisierung kann als Hinweis für diese Erkenntnis fungieren und sollte eine detailliertere Untersuchung der Charakteristiken der molekularen Eigenschaften einzelner Metastasen in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation anstoßen. Fundiertes Wissen über die molekularen Eigenschaften des Tumors könnte eine neue Möglichkeit bieten im Zeitraum der 15 Jahre zwischen der ersten

Mutation und der Metastasierung rechtzeitig und erfolgreich zu intervenieren oder PatientInnen mit einer metastasierenden Erkrankung mittels zielgerichteter Therapie, die sich an der Metastasenlokalisierung orientiert, zu behandeln.

Die bisherige Studienlage zeigt zwar einen Überlebensvorteil für PatientInnen, bei welchen die Metastasierung begrenzt auf die Lunge auftritt, der genaue Einfluss der Lungenmetastasierung bei PatientInnen, welche mittels palliativer Chemotherapie behandelt wurden, blieb jedoch weitestgehend unklar, da in den meisten Studien die chirurgische Resektion der Metastasen als Therapie der Wahl verwendet wurde (185). Liu et. al. veröffentlichten 2019 Ergebnisse der bislang größten Studie in Bezug auf den prognostischen Einfluss von Lungenmetastasen im Setting der palliativen Chemotherapie bei PatientInnen im Tumorstadium IV und zeigten einen Überlebensvorteil für PatientInnen, die sich bei der Erstdiagnose mit isolierten Lungenmetastasen zeigen im Vergleich zu Metastasen in anderen Organen (174). Mit diesen Ergebnissen in Einklang steht eine im Jahr 2017 veröffentlichte Studie von Oweira et. al., in welcher gezeigt werden konnte, dass isolierte Lebermetastasen beim Pankreaskarzinom im Vergleich zu Lungen- und Lymphknotenmetastasen mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet sind (175). 2021 konnten Wu et al unter anderem ebenfalls nachweisen, dass Patienten mit isolierten Lungenmetastasen ein deutlich besseres Überleben aufwiesen im Vergleich zu anderen Metastasenlokalisationen. Zudem galt die Anzahl der von der Metastasierung betroffenen Organregionen als unabhängiger prognostischer Faktor für das tumorspezifische Überleben (171). Ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der betroffenen Organsysteme und dem Gesamtüberleben konnte von Oweira et al. 2017 nicht nachgewiesen werden (175). Wu et al. konnten des Weiteren zeigen, dass PatientInnen mit Metastasen in mehr als 2 Organsystemen, anders als PatientInnen mit zwei oder weniger betroffenen Organsystemen, nicht mehr signifikant von einer chemotherapeutischen Behandlung im Vergleich zu Best Supportive Care profitieren (171). Feng et al. publizierten 2020 vergleichbare Ergebnisse und berichteten einen Überlebensvorteil für PatientInnen, bei denen nur ein Organsystem von der Metastasierung betroffen ist, im Vergleich zu mehreren betroffenen Organsystemen. Darüber hinaus wurde eine Anpassung der TNM-Klassifikation entsprechend der Studienergebnisse in Form einer Einteilung der Erfassung der Metastasierung in M1a (Metastasen in einem Organ) und M1b (Metastasen in mehreren Organen) vorgeschlagen (186).

Aus den genannten Studien gehen das weibliche Geschlecht, ein schlecht differenzierter Tumorgrad und die Größe des Primärtumors als Faktoren, die mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Lungenmetastasen vergesellschaftet sind, hervor. Liu et al. konnten zeigen, dass das Vorhandensein aller 3 Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Lungenmetastase um 25% erhöht (174). Während ein schlecht differenziertes, großes Primum für ein aggressives Tumorverhalten spricht, ist das weibliche Geschlecht in bisherigen Studien mit einem besseren Gesamtüberleben vergesellschaftet gewesen (187). Neben dem besseren Ansprechen auf Chemotherapie scheint auch die höhere Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Lungenmetastasen eine Rolle im vergleichsweise besseren Gesamtüberleben der Frauen zu spielen (174).

Tabelle 12 Zusammenfassung bisher veröffentlichter Studien

Studie	Teilnehmer-Innen	Ergebnisse
Liu K-H, et al. Lung metastases in patients with stage IV pancreatic cancer: prevalence, risk factors, and survival impact. 2019	654	Zusammenhang zwischen isolierten Lungenmetastasen und besserem Gesamtüberleben; Weibliches Geschlecht, große Primärtumoren und schlechte Tumordifferenzierung sind Risikofaktoren für Lungenmetastasen.
Wu L, et al. Clinical significance of site-specific metastases in pancreatic cancer: a study based on both clinical trial and real-world data. 2021	977	Zusammenhang zwischen isolierten Lungenmetastasen und besserem Gesamtüberleben; die Anzahl der von Metastasen betroffenen Organsysteme hat einen prognostischen Wert.
Oweira H, et al. Prognostic value of site-specific metastases in pancreatic adenocarcinoma: A Surveillance Epidemiology and End Results database analysis. 2017	13.233	Isolierte Lebermetastasen gehen im Vergleich mit Lungenmetastasen/distalen Lymphknotenmetastasen mit schlechterem Gesamtüberleben einher
Downs-Canner S, et al. The indolent nature of pulmonary metastases from ductal adenocarcinoma of the pancreas. 2015	174	Als Tumorrezidiv auftretende Lungenmetastasen stehen in Zusammenhang mit besserem Gesamtüberleben im Vergleich zu anderen Rezidivlokalisationen. PatientInnen könnten von chirurgischer Resektion profitieren.
Kruger S, et al. Isolated pulmonary metastases define a favorable subgroup in metastatic pancreatic cancer. 2016	40	Zusammenhang zwischen isolierten Lungenmetastasen und besserem Gesamtüberleben
Decoster C, et al. Heterogeneity of metastatic pancreatic adenocarcinoma: Lung metastasis show better prognosis than liver metastasis—a case control study. 2016	74	Lungenmetastasen gehen mit einer besseren Prognose als Lebermetastasen einher.
Wangjam T, et al. Resected pancreatic ductal adenocarcinomas with recurrence limited in lung have a significantly better prognosis than those with other recurrence patterns. 2015	209	Tumorrezidive gehen in der Lunge mit einer signifikant besseren Prognose im Vergleich zu anderen Organsystemen einher.
Yamashita K, et al. Survival impact of pulmonary metastasis as recurrence of pancreatic ductal adenocarcinoma. 2015	142	Tumorrekurrenz in der Lunge geht mit einer vergleichsweise besseren Prognose einher. Durch chirurgische Resektion kann das Gesamtüberleben weiter gesteigert werden.

5.2 Ergebnisse der retrospektiven Kohortenstudie im Kontext

In unserer Studie wurden die Daten von 431 TeilnehmerInnen mit histologisch verifiziertem metastasierten Pankreaskarzinom untersucht. Das mediane Erkrankungsalter betrug 67 Jahre und das mediane Überleben der gesamten Kohorte lag bei 5 Monaten. Zum Cut-Off-Zeitpunkt 2 Jahre nach Erstdiagnose waren nur mehr 50 (11,6%) PatientInnen am Leben. Isolierte Lungenmetastasen zum Diagnosezeitpunkt waren vergleichsweise selten, nur in 19 (4,4%) Fällen, anzutreffen. Dem gegenüber stehen 412 (95,6%) Fälle, bei denen andere Organe alleine oder in Kombination von der Metastasierung betroffen waren. Diese Häufigkeitsverteilung ähnelt den von Liu et al. veröffentlichten Ergebnissen, die das Auftreten von isolierten Lungenmetastasen in 3,4% berichten (174). 342 (79,4%) PatientInnen wiesen zum Diagnosezeitpunkt Metastasen in nur in einem Organsystem auf, wohingegen die Metastasierung bei 89 (20,6%) PatientInnen mehrere Organsysteme betroffen hat. Diese Häufigkeiten decken sich nahezu vollständig mit den von Feng et al. veröffentlichten Daten. In dieser Studie waren in 79,3% ein Organsystem und in 20,7% der Fälle mehrere Organsysteme betroffen (186).

Mittels Kaplan-Meier-Analyse konnten wir zeigen, dass sich das Gesamtüberleben von PatientInnen mit isolierten Lungenmetastasen (medianes Überleben: 13 Monate (95% KI 8,7-17,2 Monate)) signifikant ($p=0,031$) von PatientInnen unterschied, bei denen andere Organe alleine oder in Kombination von der Metastasierung betroffen waren (medianes Überleben: 5 Monate (95% KI 4,1-5,8 Monate)). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit Liu et al., die ein medianes Überleben von 11,8 Monaten in der Kohorte der isolierten Lungenmetastasen berichten (174).

In weiterer Folge versuchten wir erstmals das Vorhandensein isolierter Lungenmetastasen in Abhängigkeit von unterschiedlichen Laborparametern zu erheben. Bei den Laborparametern handelte es sich um Werte, die im kürzesten Zeitraum zum Diagnosezeitpunkt erhoben wurden. Bestenfalls wurden die Laborwerte 2 Tage vor der Diagnosestellung ermittelt. Länger als einen Monat nach Diagnosestellung durften die Werte allerdings nicht zurückliegen. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen isolierten Lungenmetastasen und folgenden Laborparametern: niedrige Werte von neutrophilen Granulozyten ($p=0,049$) und AP ($p=0,009$) sowie höhere Werte von CHE ($p=0,025$) und Gesamteiweiß ($p=0,038$).

Das isolierte Auftreten von Lungenmetastasen zeigte sich jedoch nicht als unabhängiger Prognoseparameter in der multivariaten Cox-Analyse. Dem muss jedoch hinzugefügt werden, dass in unserer Kohorte die Anzahl an Betroffenen niedrig war.

Wie bereits schon in früheren Publikationen gezeigt werden konnte, konnte auch in unserer Kohorte das CRP ($p=0,003$), die AP ($p=0,035$) und die CHE ($p=0,035$) als unabhängige Prognosemarker etabliert werden (188, 189). Während Szkandera et al. zeigen konnten, dass erhöhte CRP-Spiegel mit einem schlechteren Gesamtüberleben einhergehen, stellten Xiao et al. einen Zusammenhang zwischen erhöhten AP-Spiegeln und schlechterem Gesamtüberleben dar (188, 189). Die signifikante Korrelation zwischen dem isolierten Auftreten von Lungenmetastasen und CRP, AP und CHE könnte für einen weniger aggressiven Ausprägungstyp des Pankreaskarzinoms sprechen.

Bei der Untersuchung des prognostischen Wertes der Anzahl betroffener Organregionen präsentierte die Kaplan-Meier-Analyse einen signifikanten Unterschied ($p=0,005$) im medianen Überleben beim Vergleich von PatientInnen mit einer Metastasenlokalisation (medianes Überleben: 5 Monate (95% KI 4,1-5,9 Monate)) im Vergleich zu PatientInnen mit zwei oder mehreren Metastasenlokalisationen (medianes Überleben: 4 Monate (95% KI 2,6-5,4 Monate)).

In weiteren Analysen zeigte sich ein tendenzieller Zusammenhang zwischen dem Auftreten von multiplen Metastasenlokalisationen und der Lokalisation des Primums im Corpus ($p=0,029$). Aufgrund dessen, dass in über 50% der Fälle Daten zur Lokalisation des Tumors nicht erhoben werden konnten, lässt sich diese Tendenz nicht mit letzter Sicherheit bestätigen. Dennoch ist anzumerken, dass Pankreaskarzinome im Bereich des Corpus und/oder der Cauda in den meisten Fällen erst zu einem späteren Zeitpunkt diagnostiziert werden und sich daher in einem weit fortgeschrittenen Stadium befinden können.

Ein Zusammenhang trat zudem, ähnlich wie beim Auftreten isolierter Lungenmetastasen, zwischen Metastasierung in nur einem Organsystem und denselben Laborparametern auf. Dazu zählten: niedrigere Werte der Neutrophilen Granulozyten ($p=0,001$), Leukozyten ($p=0,013$) und des CA19-9 ($p=0,029$). Des Weiteren scheint das Auftreten von Metastasen in nur einem Organsystem mit höheren Werten von Albumin ($p=0,010$), Amylase ($p=0,040$) und Lipase ($p=0,001$) vergesellschaftet zu sein.

In der multivariaten Analyse konnte wiederum nicht nachgewiesen werden, dass die Anzahl der betroffenen Organregionen einen unabhängigen prognostischen Parameter darstellt. CRP, CHE und AP erwiesen sich als unabhängige Prognosemarker.

Der Zusammenhang zwischen bestimmten Laborparametern und dem Gesamtüberleben von PatientInnen mit der Diagnose Pankreaskarzinom ist Gegenstand zahlreicher Studien. An dieser Stelle seien nur einige Studien, welche sich mit Laborparametern befasst haben, die auch in unserer Analyse eine tragende Rolle spielen zu scheinen, ohne Anspruch auf Vollständigkeit, genannt. Asamer et al. untersuchten 2018 den Einfluss von Amylase und Lipase auf das Gesamtüberleben und zeigten, dass eine erhöhte Amylase mit einem schlechteren Gesamtüberleben in Verbindung steht. Ein Aussagewert des Lipase-Spiegels bezüglich der Prognose konnte in dieser Studie allerdings nicht festgestellt werden (190). Hang et al. wiesen in ihrer Studie unter anderem nach, dass ein niedriger Albumin-Spiegel mit einem schlechteren Gesamtüberleben vergesellschaftet ist (191). Eine ähnliche Auswirkung auf das Gesamtüberleben hat laut Oh et al. ein erhöhter Neutrophilen-Spiegel (192). Diese Ergebnisse bestätigen sich in der Studie von Feng et al., in welcher gleichzeitig gezeigt werden konnte, dass ein erhöhter Leukozyten-Spiegel mit einer schlechteren Prognose einhergeht (193).

In Zusammenschau der Daten lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse unserer Studie zu einem großen Teil in Einklang mit den Ergebnissen bereits publizierter Studien stehen. Darüber hinaus wurde erstmals der Zusammenhang zwischen bestimmten Metastasierungsmustern und einer Reihe von Laborparametern untersucht.

5.3 Limitationen

Als Limitation unserer Arbeit sei erwähnt, dass es sich um eine retrospektive Studie mit einem heterogenen PatientInnenkollektiv handelt. Hinzu kommt, dass sich über den Beobachtungszeitraum von insgesamt 16 Jahren (2004-2020) Richtlinien und Standards der Dokumentation verändert haben. In unserer Analyse wurden andere Metastasenlokalisationen wie distale Lymphknotenmetastasen und Knochenmetastasen nicht berücksichtigt. In weiterer Folge wäre die Anzahl der Metastasen innerhalb eines Organes ebenfalls interessant. Zur Lungenmetastasierung sei erwähnt, dass in unserer Kohorte lediglich 19 PatientInnen isolierte Lungenmetastasen aufwiesen.

5.4 Fazit und Ausblick

Im Einklang mit bisher veröffentlichten Studien konnten wir in unserer Studienpopulation einen Überlebensvorteil in der Kohorte der isolierten Lungenmetastasen im Vergleich zu anderen Metastasenlokalisationen sowie einen Überlebensvorteil von PatientInnen mit nur einem betroffenen Organsystem im Vergleich zur Metastasierung in mehreren Organsystemen nachweisen. Die isolierte Lungenmetastasierung und die Metastasierung in ausschließlich einem Organsystem konnte in unserer Analyse nicht als unabhängige prognostische Faktoren etabliert werden. Nichtsdestotrotz stellen unsere Daten einen weiteren Hinweis für das Vorliegen einer unterschiedlichen Tumorbiologie in Abhängigkeit von der Lokalisation der Metastasen dar. Zudem wurden im Vergleich zu bisher veröffentlichten Studien erstmals Metastasenlokalisation und die Anzahl der betroffenen Regionen in Abhängigkeit von im klinischen Alltag gängigen Laborparametern beurteilt. Diesbezüglich bedarf es weiterer Studien, die in einem prospektiven Setting den prognostischen Einfluss von Neutrophilen Granulozyten, Leukozyten, Alkalischer Phosphatase, Cholinesterase, Gesamteiweiß, Albumin und weiteren Laborparametern auf das Auftreten bestimmter Metastasenlokalisationen und der Anzahl an von der Metastasierung betroffenen Organregionen untersuchen.

Die Erkenntnis, dass es einen Überlebensvorteil für PatientInnen gibt, bei denen Metastasierung auf ein Organsystem beschränkt ist, unterstützt den Vorschlag von Feng et al. nach einer Anpassung des TNM-Systems zur Klassifikation des Pankreaskarzinoms. Darüber hinaus kann unsere Studie gemeinsam mit den bereits veröffentlichten Studien als Anstoß für die genaue Untersuchung der Unterschiede in der Tumorbiologie verschiedener Metastasenlokalisationen gelten. Die genaue Kenntnis der Tumorbiologie könnte als Wegbereiter für die Entwicklung einer zielgerichteten Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms fungieren.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Zusammenfassung der Klinik adaptiert nach (45).....	23
Tabelle 2 Diagnostisches Vorgehen bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen adaptiert nach (1).....	24
Tabelle 3 Diagnostische Wertigkeit verschiedener bildgebender Verfahren adaptiert nach (1)	27
Tabelle 4 ECOG Performance Status nach (112).....	30
Tabelle 5 Häufigkeitsverteilung in der Studienpopulation.....	46
Tabelle 6 Zusammenhang klinisch-pathologischer Parameter und Metastasierungsmuster	48
Tabelle 7 Zusammenhang klinisch-pathologischer Parameter mit dem Metastasierungsmuster	49
Tabelle 8 Univariate- und Multivariate Cox-Analyse zum Metastasierungsmuster	50
Tabelle 9 Zusammenhang klinisch pathologischer Parameter mit der Anzahl betroffener Organe	52
Tabelle 10 Zusammenhang klinisch-pathologischer Parameter mit der Anzahl betroffener Organe	53
Tabelle 11 Univariate- und Multivariate Cox-Analyse	54
Tabelle 12 Zusammenfassung bisher veröffentlichter Studien	59

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Verlauf von Inzidenz und Mortalität in Österreich adaptiert nach (6)	7
Abbildung 2 Entwicklung des relativen Überlebens adaptiert nach (9)	8
Abbildung 3 Tumorstadien adaptiert nach (9)	10
Abbildung 4 Definition der TNM-Klassifikation Pankreaskarzinom adaptiert nach (44) ...	16
Abbildung 5 Stadieneinteilung nach dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) adaptiert nach (29)	17
Abbildung 6 Tumorprogressionsmodell des Pankreaskarzinoms adaptiert nach (68)	20
Abbildung 7 Symptome im Hinblick auf Tumorlokalisierung adaptiert nach (75)	22
Abbildung 8 Diagnoseprozess adaptiert nach (15)	28
Abbildung 9 Behandlungsstrategie beim metastasierten Pankreaskarzinom adaptiert nach (129)	35
Abbildung 10 Grundsätze der Metastasierung und dazugehörige Metastasierungsgene adaptiert nach (158)	38
Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurve - Vergleich zwischen PatientInnen mit ausschließlich Lungenmetastasen und Metastasierung an anderer Lokalisation	47
Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurve – Vergleich des medianen Überlebens in Abhängigkeit von der Anzahl der betroffenen Organregionen	51

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. 2021:1-220.
2. Fortner JG, Klimstra DS, Senie RT, Maclean BJ. Tumor size is the primary prognosticator for pancreatic cancer after regional pancreatectomy. *Annals of surgery*. 1996;223(2):147.
3. Berger AC, Garcia Jr M, Hoffman JP, Regine WF, Abrams RA, Safran H, et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *Journal of clinical oncology*. 2008;26(36):5918.
4. Usón PLS, Tolentino FDAS, Santos VM, Rother ET, Maluf FC. The impact of metastatic sites in advanced pancreatic adenocarcinoma, systematic review and meta-analysis of prospective randomized studies. *PloS one*. 2020;15(3):e0230060.
5. The Global Cancer Observatory. Pancreas fact sheet 2020 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/13-Pancreas-fact-sheet.pdf>]
6. Statistik Austria. Bauchspeicheldrüse 2021 [Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/bauchspeicheldruese/index.html]
7. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Annals of oncology*. 2014;25(8):1650-6.
8. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(1):7-33.
9. Statistik Austria. Krebserkrankungen in Österreich. 2020:54 - 9.
10. Statistik Austria. Prognose der Krebsprävalenz 2018 [Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/prognose_der_krebspraevaleanz/index.html].
11. Sozialministerium. Trends der Entwicklung von Krebserkrankungen in Österreich - eine Prognose bis 2030 2020 [Available from: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Nicht-uebertragbare-Krankheiten/Krebs/Trends-der-Entwicklung-von-Krebserkrankungen-in-%C3%96sterreich---eine-Prognose-bis-2030.html>]
12. Kleeff J, Korc M, Apte M, La Vecchia C, Johnson CD, Biankin AV, et al. Pancreatic cancer. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2(1):1-22.
13. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer research*. 2014;74(11):2913-21.
14. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World journal of gastroenterology*. 2018;24(43):4846.
15. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26:v56-v68.
16. Blackford AL, Canto MI, Klein AP, Hruban RH, Goggins M. Recent trends in the incidence and survival of stage 1A pancreatic cancer: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(11):1162-9.

17. Arastéh K, Baenkler H, Bieber C. DR Innere Medizin (4. Auflage): Georg Thieme Verlag KG; 2018.
18. Principe DR, Rana A. Updated risk factors to inform early pancreatic cancer screening and identify high risk patients. *Cancer letters*. 2020;485:56-65.
19. Petersen GM, De Andrade M, Goggins M, Hruban RH, Bondy M, Korczak JF, et al. Pancreatic cancer genetic epidemiology consortium. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2006;15(4):704-10.
20. Jacobs EJ, Chanock SJ, Fuchs CS, LaCroix A, McWilliams RR, Steplowski E, et al. Family history of cancer and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *International journal of cancer*. 2010;127(6):1421-8.
21. Beger HG, Büchler MW, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, et al. *Erkrankungen des Pankreas: Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf*: Springer-Verlag; 2013.
22. Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, Chanock SJ, Kraft P, Hunter DJ, et al. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(6):424-31.
23. Raimondi S, Maisonneuve P, Löhr J-M, Lowenfels AB. Early onset pancreatic cancer: evidence of a major role for smoking and genetic factors. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2007;16(9):1894-7.
24. Midha S, Chawla S, Garg PK. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. *Cancer letters*. 2016;381(1):269-77.
25. Bosetti C, Rosato V, Li D, Silverman D, Petersen G, Bracci P, et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Annals of oncology*. 2014;25(10):2065-72.
26. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 2016;388(10039):73-85.
27. Girelli C, Reguzzoni G, Limido E, Savastano A, Rocca F. Pancreatic carcinoma: differences between patients with or without diabetes mellitus. *Recenti progressi in medicina*. 1995;86(4):143-6.
28. Blackford A, Parmigiani G, Kensler TW, Wolfgang C, Jones S, Zhang X, et al. Genetic mutations associated with cigarette smoking in pancreatic cancer. *Cancer research*. 2009;69(8):3681-8.
29. Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K. Smokeless tobacco and cancer. *The lancet oncology*. 2008;9(7):667-75.
30. Pandol SJ, Apte MV, Wilson JS, Gukovskaya AS, Edderkaoui M. The burning question: why is smoking a risk factor for pancreatic cancer? *Pancreatology*. 2012;12(4):344-9.
31. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbeck's archives of surgery*. 2008;393(4):535-45.
32. Arnold LD, Patel AV, Yan Y, Jacobs EJ, Thun MJ, Calle EE, et al. Are racial disparities in pancreatic cancer explained by smoking and overweight/obesity? *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2009;18(9):2397-405.
33. Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, Abbruzzese JL, Vauthey J-N, Pisters PW, et al. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(12):2696.

34. Wang Y-T, Gou Y-W, Jin W-W, Xiao M, Fang H-Y. Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a dose–response meta-analysis of cohort studies. *BMC cancer*. 2016;16(1):1-11.
35. Stark A, Eibl G. Pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreapedia: The Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2015.
36. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2010;24(3):349-58.
37. Hart AR, Kennedy H, Harvey I. Pancreatic cancer: a review of the evidence on causation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;6(3):275-82.
38. Lee M, Kwon W, Kim H, Byun Y, Han Y, Kang JS, et al. The Role of Location of Tumor in the Prognosis of the Pancreatic Cancer. *Cancers*. 2020;12(8):2036.
39. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Dr. Gerd Herold; 2020.
40. Böcker D, Heitz H, Kreipe M. *Pathologie 5. Auflage*: Elsevier; 2012.
41. Haugk B. Pancreatic intraepithelial neoplasia—can we detect early pancreatic cancer? *Histopathology*. 2010;57(4):503-14.
42. Grützmann R, Post S, Saeger HD, Niedergethmann M. Intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN) of the pancreas: its diagnosis, treatment, and prognosis. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2011;108(46):788.
43. Adsay NV, Andea A, Basturk O, Kilinc N, Nassar H, Cheng JD. Secondary tumors of the pancreas: an analysis of a surgical and autopsy database and review of the literature. *Virchows Archiv*. 2004;444(6):527-35.
44. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK. *AJCC cancer staging atlas: a companion to the seventh editions of the AJCC cancer staging manual and handbook*: Springer Science & Business Media; 2012.
45. Oettle H, Bauernhofer T, Borner M, Faber G, Fietkau R, Heinemann V, et al. *Pankreaskarzinom 2018* [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@@guide/line/html/index.html>].
46. Wittekind C, Tannapfel A. *Kompendium Internistische Onkologie-Standards in Diagnostik und Therapie*. Springer Verlag; 2006.
47. American Cancer Society. *Pancreatic Cancer Stages 2017* [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html#references>].
48. Maitra A, Kern SE, Hruban RH. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2006;20(2):211-26.
49. Roberts NJ, Norris AL, Petersen GM, Bondy ML, Brand R, Gallinger S, et al. Whole genome sequencing defines the genetic heterogeneity of familial pancreatic cancer. *Cancer discovery*. 2016;6(2):166-75.
50. Dunne RF, Hezel AF. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Hematology/Oncology Clinics*. 2015;29(4):595-608.
51. Calhoun ES, Jones JB, Ashfaq R, Adsay V, Baker SJ, Valentine V, et al. BRAF and FBXW7 (CDC4, FBW7, AGO, SEL10) mutations in distinct subsets of pancreatic cancer: potential therapeutic targets. *The American journal of pathology*. 2003;163(4):1255-60.
52. Waddell N, Pajic M, Patch A-M, Chang DK, Kassahn KS, Bailey P, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature*. 2015;518(7540):495-501.

53. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nature reviews cancer*. 2003;3(1):11-22.
54. Bailey P, Chang DK, Nones K, Johns AL, Patch A-M, Gingras M-C, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 2016;531(7592):47-52.
55. Muller PA, Vousden KH. p53 mutations in cancer. *Nature cell biology*. 2013;15(1):2-8.
56. Grant TJ, Hua K, Singh A. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Progress in molecular biology and translational science*. 2016;144:241-75.
57. Bartsch DK, Sina-Frey M, Lang S, Wild A, Gerdes B, Barth P, et al. CDKN2A germline mutations in familial pancreatic cancer. *Annals of surgery*. 2002;236(6):730.
58. Maitra A, Hruban RH. Pancreatic cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2008;3:157-88.
59. Redston MS, Caldas C, Seymour AB, Hruban RH, da Costa L, Yeo CJ, et al. p53 mutations in pancreatic carcinoma and evidence of common involvement of homocopolymer tracts in DNA microdeletions. *Cancer research*. 1994;54(11):3025-33.
60. Wilentz RE, Iacobuzio-Donahue CA, Argani P, McCarthy DM, Parsons JL, Yeo CJ, et al. Loss of expression of Dpc4 in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence that DPC4 inactivation occurs late in neoplastic progression. *Cancer research*. 2000;60(7):2002-6.
61. Hahn SA, Schutte M, Hoque AS, Moskaluk CA, Da Costa LT, Rozenblum E, et al. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21. 1. *science*. 1996;271(5247):350-3.
62. Tascilar M, Skinner HG, Rosty C, Sohn T, Wilentz RE, Offerhaus GJA, et al. The SMAD4 protein and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2001;7(12):4115-21.
63. Schutte M, Hruban RH, Hedrick L, Cho KR, Nadasdy GM, Weinstein CL, et al. DPC4 gene in various tumor types. *Cancer research*. 1996;56(11):2527-30.
64. Hruban R. Tumors of the pancreas. *Atlas of tumor pathology. American Registry of Pathology and Armed Forces Institute of Pathology*. 2007:348-9.
65. Goggins M, Offerhaus G, Hilgers W, Griffin CA, Shekher M, Tang D, et al. Pancreatic adenocarcinomas with DNA replication errors (RER+) are associated with wild-type K-ras and characteristic histopathology. Poor differentiation, a syncytial growth pattern, and pushing borders suggest RER+. *The American journal of pathology*. 1998;152(6):1501.
66. Van Heek NT, Meeker AK, Kern SE, Yeo CJ, Lillemoe KD, Cameron JL, et al. Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia. *The American journal of pathology*. 2002;161(5):1541-7.
67. Moskaluk CA, Hruban RH, Kern SE. p16 and K-ras gene mutations in the intraductal precursors of human pancreatic adenocarcinoma. *Cancer research*. 1997;57(11):2140-3.
68. Hackeng WM, Hruban RH, Offerhaus GJA, Brosens LA. Surgical and molecular pathology of pancreatic neoplasms. *Diagnostic pathology*. 2016;11(1):1-17.
69. Wilentz RE, Geradts J, Maynard R, Offerhaus GJA, Kang M, Goggins M, et al. Inactivation of the p16 (INK4A) tumor-suppressor gene in pancreatic duct lesions: loss of intranuclear expression. *Cancer research*. 1998;58(20):4740-4.

70. Shi C, Daniels JA, Hruban RH. Molecular characterization of pancreatic neoplasms. *Advances in anatomic pathology*. 2008;15(4):185-95.
71. DiGiuseppe JA, Hruban RH, Goodman SN, Polak M, Van Den Berg FM, Allison DC, et al. Overexpression of p53 protein in adenocarcinoma of the pancreas. *American journal of clinical pathology*. 1994;101(6):684-8.
72. Keane M, Horsfall L, Rait G, Pereira S. A case-control study comparing the incidence of early symptoms in pancreatic and biliary tract cancer. *BMJ open*. 2014;4(11):e005720.
73. Morgan R, Wormsley K. Progress report. Cancer of the pancreas. *Gut*. 1977;18(7):580.
74. Malagelada J, editor *Pancreatic cancer: an overview of epidemiology, clinical presentation, and diagnosis*. Mayo Clinic Proceedings; 1979.
75. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, De Miguel A, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clinical and Translational Oncology*. 2005;7(5):189-97.
76. Modolell I, Guarner L, Malagelada J. Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. *Annals of oncology*. 1999;10:S82-S4.
77. Grahm A-L, Andrén-Sandberg Å. Prospective evaluation of pain in exocrine pancreatic cancer. *Digestion*. 1997;58(6):542-9.
78. Gil Z, Cavel O, Kelly K, Brader P, Rein A, Gao SP, et al. Paracrine regulation of pancreatic cancer cell invasion by peripheral nerves. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(2):107-18.
79. Mujica VR, Barkin JS, Go VLW. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. *Pancreas*. 2000;21(4):329-32.
80. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, De Andrade M, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology*. 2008;134(1):95-101.
81. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *The lancet*. 2011;378(9791):607-20.
82. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, De Andrade M, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005;129(2):504-11.
83. Permert J, Larsson J, Westermark GT, Herrington MK, Christmanson L, Pour PM, et al. Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(5):313-8.
84. Er O, Zacharski L. Management of cancer-associated venous thrombosis. *Vascular health and risk management*. 2006;2(4):351.
85. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Archives of internal medicine*. 2006;166(4):458-64.
86. Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, Klein AP, Erdek MA, Fishman EK, et al. Recent progress in pancreatic cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2013;63(5):318-48.
87. Freelove R, Walling A. Pancreatic cancer: diagnosis and management. *American family physician*. 2006;73(3):485-92.
88. McGee S. *Palpation and percussion of the abdomen. Evidencebased physical diagnosis Philadelphia: Saunders*. 2001:601-4.
89. Lee ES, Lee JM. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state-of-the-art review. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(24):7864.

90. De Angelis C, Brizzi RF, Pellicano R. Endoscopic ultrasonography for pancreatic cancer: current and future perspectives. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2013;4(2):220.
91. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017;15(8):1028-61.
92. Raman SP, Horton KM, Fishman EK. Multimodality imaging of pancreatic cancer—computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *The Cancer Journal*. 2012;18(6):511-22.
93. Maccioni F, Martinelli M, Al Ansari N, Kagarmanova A, De Marco V, Zippi M, et al. Magnetic resonance cholangiography: past, present and future: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010;14(8):721-5.
94. Izuishi K, Yamamoto Y, Sano T, Takebayashi R, Masaki T, Suzuki Y. Impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the management of pancreatic cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010;14(7):1151-8.
95. David O, Green L, Reddy V, Kluskens L, Bitterman P, Attal H, et al. Pancreatic masses: a multi-institutional study of 364 fine-needle aspiration biopsies with histopathologic correlation. *Diagnostic cytopathology*. 1998;19(6):423-7.
96. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, Correa AM, Ho L. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *LWW*; 2004.
97. Seufferlein T, Adler G. Die S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom. *Medizinische Klinik*. 2009;104(11):869-74.
98. Tessler DA, Catanzaro A, Velanovich V, Havstad S, Goel S. Predictors of cancer in patients with suspected pancreatic malignancy without a tissue diagnosis. *The American Journal of Surgery*. 2006;191(2):191-7.
99. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2012;3(2):105.
100. Forsmark CE, Lambiase L, Vogel SB. Diagnosis of pancreatic cancer and prediction of unresectability using the tumor-associated antigen CA19-9. *Pancreas*. 1994;9(6):731-4.
101. Humphris JL, Chang DK, Johns AL, Scarlett CJ, Pajic M, Jones MD, et al. The prognostic and predictive value of serum CA19. 9 in pancreatic cancer. *Annals of oncology*. 2012;23(7):1713-22.
102. Reni M, Cereda S, Balzano G, Passoni P, Rognone A, Fugazza C, et al. Carbohydrate antigen 19-9 change during chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*. 2009;115(12):2630-9.
103. Duffy M, Sturgeon C, Lamerz R, Haglund C, Holubec V, Klapdor R, et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. *Annals of Oncology*. 2010;21(3):441-7.
104. KIM JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2004;19(2):182-6.

105. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for pancreatic cancer: US preventive services task force reaffirmation recommendation statement. *Jama*. 2019;322(5):438-44.
106. Lu C, Xu C-F, Wan X-Y, Zhu H-T, Yu C-H, Li Y-M. Screening for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: A systematic review. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2015;21(28):8678.
107. Canto M, Schulick R, Kamel R, Fishman E, Topazian M, Takahashi N, et al. Screening for familial pancreatic neoplasia: a prospective, multicenter blinded study of EUS, CT, and Secretin-MRCP (The NCI-SPORE/Lustgarten Foundation Cancer of the Pancreas "CAPS3" Study). *Gastrointest Endosc*. 2010;71:AB119.
108. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley J-W, Kamel I, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2013;62(3):339-47.
109. Lennon AM, Wolfgang CL, Canto MI, Klein AP, Herman JM, Goggins M, et al. The early detection of pancreatic cancer: what will it take to diagnose and treat curable pancreatic neoplasia? *Cancer research*. 2014;74(13):3381-9.
110. Greenhalf W, Grocock C, Harcus M, Neoptolemos J. Screening of high-risk families for pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2009;9(3):215-22.
111. Chari ST, Kelly K, Hollingsworth MA, Thayer SP, Ahlquist DA, Andersen DK, et al. Early detection of sporadic pancreatic cancer: summative review. *Pancreas*. 2015;44(5):693.
112. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. ECOG Performance Status 2020 [Available from: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>]
113. Vauthey J-N, Dixon E. AHPBA/SSO/SSAT Consensus Conference on Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: rationale and overview of the conference. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(7):1725-6.
114. Evans DB. What makes a pancreatic cancer resectable? *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2018;38:300-5.
115. Gillen S, Schuster T, Meyer zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS medicine*. 2010;7(4):e1000267.
116. Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN, Blaszkowsky LS, Fernandez-del Castillo C, Deshpande V, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a "true" R0 resection? *Annals of surgery*. 2013;257(4):731-6.
117. Pelzer U, Sinn M, Stieler J, Riess H. Multimodale Therapie des Pankreaskarzinoms. *Der Internist*. 2014;55(1):31-6.
118. Sinn M, Striefler JK, Sinn BV, Sallmon D, Bischoff S, Stieler JM, et al. Does long-term survival in patients with pancreatic cancer really exist?—Results from the CONKO-001 study. *Journal of surgical oncology*. 2013;108(6):398-402.
119. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Gluth A, Bergmann F, Strobel O, et al. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Annals of surgery*. 2011;254(2):311-9.
120. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):1039-49.
121. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler C, Friess H, Büchler M. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Journal of British Surgery*. 2004;91(5):586-94.

122. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Jama*. 2007;297(3):267-77.
123. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *Jama*. 2010;304(10):1073-81.
124. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *New England journal of medicine*. 2011;364(19):1817-25.
125. Neoptolemos JP, Palmer D, Ghaneh P, Valle JW, Cunningham D, Wadsley J, et al. ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *American Society of Clinical Oncology*; 2016.
126. Valle J, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos J, Ghaneh P, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(6):504-12.
127. Springfield C, Jäger D, Büchler MW, Strobel O, Hackert T, Palmer DH, et al. Chemotherapy for pancreatic cancer. *La Presse Medicale*. 2019;48(3):e159-e74.
128. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 2020;395(10242):2008-20.
129. De Dosso S, Siebenhüner AR, Winder T, Meisel A, Fritsch R, Astaras C, et al. Treatment landscape of metastatic pancreatic cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2021;96.
130. Burris Hr, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *Journal of clinical oncology*. 1997;15(6):2403-13.
131. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):23-9.
132. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(18):1691-703.
133. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(2).
134. Tabernero J, Kunzmann V, Scheithauer W, Reni M, Li JS, Ferrara S, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: a subgroup analysis of the Western European cohort of the MPACT trial. *OncoTargets and therapy*. 2017;10:591.
135. Ghaneh P, Palmer DH, Cicconi S, Halloran C, Psarelli EE, Rawcliffe CL, et al. ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients

- with borderline resectable pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):4505.
136. Glatzer M, Horber D, Montemurro M, Winterhalder R, Inauen R, Berger MD, et al. Choice of first line systemic treatment in pancreatic cancer among national experts. *Pancreatology*. 2020;20(4):686-90.
137. Lambert A, Schwarz L, Borbath I, Henry A, Van Laethem J-L, Malka D, et al. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2019;11:1758835919875568.
138. de Jesus VH, Camandaroba MP, Calsavara VF, Riechelmann RP. Systematic review and meta-analysis of gemcitabine-based chemotherapy after FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2020;12:1758835920905408.
139. Nguyen KT, Kalyan A, Beasley HS, Singhi AD, Sun W, Zeh HJ, et al. Gemcitabine/nab-paclitaxel as second-line therapy following FOLFIRINOX in metastatic/advanced pancreatic cancer—retrospective analysis of response. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2017;8(3):556.
140. Hegewisch-Becker S, Aldaoud A, Wolf T, Krammer-Steiner B, Linde H, Scheiner-Sparna R, et al. Results from the prospective German TPK clinical cohort study: treatment algorithms and survival of 1,174 patients with locally advanced, inoperable, or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *International journal of cancer*. 2019;144(5):981-90.
141. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13.
142. Golan T, Javle M. DNA repair dysfunction in pancreatic cancer: a clinically relevant subtype for drug development. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017;15(8):1063-9.
143. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(4):317-27.
144. O'Reilly EM, Lee JW, Zalupski M, Capanu M, Park J, Golan T, et al. Randomized, multicenter, phase II trial of gemcitabine and cisplatin with or without veliparib in patients with pancreas adenocarcinoma and a germline BRCA/PALB2 mutation. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(13):1378.
145. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(15):1960-6.
146. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, Lyons E, DeArbeloa P, Hendifar A, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(4):508-18.
147. Liu P, Wang Y, Li X. Targeting the untargetable KRAS in cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2019;9(5):871-9.
148. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(13):1207-17.
149. Maltoni M, Scarpi E, Dall'Agata M, Zagonel V, Bertè R, Ferrari D, et al. Systematic versus on-demand early palliative care: results from a multicentre, randomised clinical trial. *European Journal of Cancer*. 2016;65:61-8.

150. Laquente B, Calsina-Berna A, Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Peiró I, Carrato A. Supportive care in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clinical and Translational Oncology*. 2017;19(11):1293-302.
151. Arcidiacono PGG, Calori G, Carrara S, McNicol ED, Testoni PA. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(3).
152. Koulouris AI, Banim P, Hart AR. Pain in patients with pancreatic cancer: Prevalence, mechanisms, management and future developments. *Digestive diseases and sciences*. 2017;62(4):861-70.
153. Skelton WP, Parekh H, Starr JS, Trevino J, Cioffi J, Hughes S, et al. Clinical factors as a component of the personalized treatment approach to advanced pancreatic cancer: a systematic literature review. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2018;49(1):1-8.
154. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology. *Clinical nutrition*. 2009;28(4):445-54.
155. Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R. *Das Rote Buch: Hämatologie und Internistische Onkologie*: ecomed-Storck GmbH; 2013.
156. Zeeshan R, Mutahir Z. Cancer metastasis-tricks of the trade. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2017;17(3):172.
157. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nature Reviews Cancer*. 2002;2(8):563-72.
158. Nguyen DX, Bos PD, Massagué J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nature Reviews Cancer*. 2009;9(4):274-84.
159. McAllister SS, Weinberg RA. The tumour-induced systemic environment as a critical regulator of cancer progression and metastasis. *Nature cell biology*. 2014;16(8):717-27.
160. Chiang AC, Massagué J. Molecular basis of metastasis. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(26):2814-23.
161. Aguirre-Ghiso JA. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nature Reviews Cancer*. 2007;7(11):834-46.
162. Nieto J, Grossbard ML, Kozuch P. Metastatic pancreatic cancer 2008: is the glass less empty? *The oncologist*. 2008;13(5):562-76.
163. Feld R, Rubinstein LV, Weisenberger TH. Sites of recurrence in resected stage I non-small-cell lung cancer: a guide for future studies. *Journal of Clinical Oncology*. 1984;2(12):1352-8.
164. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nature reviews cancer*. 2003;3(6):453-8.
165. Wan L, Pantel K, Kang Y. Tumor metastasis: moving new biological insights into the clinic. *Nature medicine*. 2013;19(11):1450-64.
166. Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell*. 2006;127(4):679-95.
167. Kamisawa T, Isawa T, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A. Hematogenous metastases of pancreatic ductal carcinoma. *Pancreas*. 1995;11(4):345-9.
168. Sahin IH, Elias H, Chou JF, Capanu M, O'Reilly EM. Pancreatic adenocarcinoma: insights into patterns of recurrence and disease behavior. *BMC cancer*. 2018;18(1):1-8.
169. Yachida S, Jones S, Bozic I, Antal T, Leary R, Fu B, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature*. 2010;467(7319):1114-7.

170. Campbell PJ, Yachida S, Mudie LJ, Stephens PJ, Pleasance ED, Stebbings LA, et al. The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer. *Nature*. 2010;467(7319):1109-13.
171. Wu L, Zhu L, Xu K, Zhou S, Zhou Y, Zhang T, et al. Clinical significance of site-specific metastases in pancreatic cancer: a study based on both clinical trial and real-world data. *Journal of Cancer*. 2021;12(6):1715.
172. Deeb A, Haque S-U, Olowokure O. Pulmonary metastases in pancreatic cancer, is there a survival influence? *Journal of gastrointestinal oncology*. 2015;6(3):E48.
173. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(8):737-46.
174. Liu K-H, Hung C-Y, Hsueh S-W, Chang P-H, Chen Y-Y, Lu C-H, et al. Lung metastases in patients with stage IV pancreatic cancer: prevalence, risk factors, and survival impact. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(9):1402.
175. Oweira H, Petrausch U, Helbling D, Schmidt J, Mannhart M, Mehrabi A, et al. Prognostic value of site-specific metastases in pancreatic adenocarcinoma: A Surveillance Epidemiology and End Results database analysis. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(10):1872.
176. Downs-Canner S, Zenati M, Boone BA, Varley PR, Steve J, Hogg ME, et al. The indolent nature of pulmonary metastases from ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Journal of surgical oncology*. 2015;112(1):80-5.
177. Kruger S, Haas M, Burger PJ, Ormanns S, Modest DP, Westphalen CB, et al. Isolated pulmonary metastases define a favorable subgroup in metastatic pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2016;16(4):593-8.
178. Decoster C, Gilabert M, Autret A, Turrini O, Oziel-Taieb S, Poizat F, et al. Heterogeneity of metastatic pancreatic adenocarcinoma: Lung metastasis show better prognosis than liver metastasis—a case control study. *Oncotarget*. 2016;7(29):45649-55.
179. Wangjam T, Zhang Z, Zhou XC, Lyer L, Faisal F, Soares KC, et al. Resected pancreatic ductal adenocarcinomas with recurrence limited in lung have a significantly better prognosis than those with other recurrence patterns. *Oncotarget*. 2015;6(34):36903.
180. Yamashita K, Miyamoto A, Hama N, Asaoka T, Maeda S, Omiya H, et al. Survival impact of pulmonary metastasis as recurrence of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Digestive surgery*. 2015;32(6):464-71.
181. Cannistrà M, Ruggiero M, Zullo A, Serafini S, Grande R, Nardo B. Metastases of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review of literature and a new functional concept. *International journal of surgery*. 2015;21:S15-S21.
182. Embuscado EE, Laheru D, Ricci F, Yun KJ, de Boom Witzel S, Seigel A, et al. Immortalizing the complexity of cancer metastasis: genetic features of lethal metastatic pancreatic cancer obtained from rapid autopsy. *Cancer biology & therapy*. 2005;4(5):548-54.
183. Pouyssegur J, Dayan F, Mazure NM. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression. *Nature*. 2006;441(7092):437-43.
184. Chan DA, Giaccia AJ. Hypoxia, gene expression, and metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2007;26(2):333-9.
185. Arnaoutakis GJ, Rangachari D, Laheru DA, Iacobuzio-Donahue CA, Hruban RH, Herman JM, et al. Pulmonary resection for isolated pancreatic

- adenocarcinoma metastasis: an analysis of outcomes and survival. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2011;15(9):1611-7.
186. Feng F, Cai W, Wang G, Chen W, Yang H, Sun M, et al. Metastatic pancreatic adenocarcinomas could be classified into M1a and M1b category by the number of metastatic organs. *BMC gastroenterology*. 2020;20(1):1-8.
187. Hohla F, Hopfinger G, Romeder F, Rinnerthaler G, Bezan A, Stättner S, et al. Female gender may predict response to FOLFIRINOX in patients with unresectable pancreatic cancer: a single institution retrospective review. *International journal of oncology*. 2014;44(1):319-26.
188. Szkandera J, Stotz M, Absenger G, Stojakovic T, Samonigg H, Kornprat P, et al. Validation of C-reactive protein levels as a prognostic indicator for survival in a large cohort of pancreatic cancer patients. *British journal of cancer*. 2014;110(1):183-8.
189. Xiao Y, Lu J, Chang W, Chen Y, Li X, Li D, et al. Dynamic serum alkaline phosphatase is an indicator of overall survival in pancreatic cancer. *BMC cancer*. 2019;19(1):1-8.
190. Asamer E, Szkandera J, Gibiser P, Lembeck AL, Stojakovic T, Kornprat P, et al. Elevated amylase in plasma represents an adverse prognostic marker in patients with metastatic pancreatic cancer. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2018;130(19):569-74.
191. Hang J, Xue P, Yang H, Li S, Chen D, Zhu L, et al. Pretreatment C-reactive protein to albumin ratio for predicting overall survival in advanced pancreatic cancer patients. *Scientific Reports*. 2017;7(1):1-9.
192. Oh D, Pyo J-S, Son BK. Prognostic roles of inflammatory markers in pancreatic cancer: comparison between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. *Gastroenterology Research and Practice*. 2018;2018.
193. Feng L, Gu S, Wang P, Chen H, Chen Z, Meng Z, et al. White blood cell and granulocyte counts are independent predictive factors for prognosis of advanced pancreatic cancer. *Gastroenterology Research and Practice*. 2018;2018.