

Diplomarbeit

**Pankreaskarzinom - Eine retrospektive Analyse zur
Korrelation zwischen therapiebezogenen und
histopathologischen Parametern und dem
Gesamtüberleben**

eingereicht von

Paul Gibiser

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Abteilung für Klinische Onkologie

unter der Anleitung von

Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Mag.rer.nat. Dr.med.univ. Martin Pichler

und

Univ.-Ass. Dr. med. univ. Michael Stotz

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 23.04.2018

Paul Gibisereh

Vorwort

Bedanken möchte ich mich herzlich bei meinem Betreuer Herrn Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Mag. rer. nat. Dr.med.univ. Martin Pichler, der immer ein offenes Ohr und einen offenen Posteingang für mich hatte und mich tatkräftig bei allen möglichen Fragestellungen unterstützte. Explizit bedanken möchte ich mich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ebenso gilt mein Dank meinem Zweitbetreuer Herrn Univ.-Ass. Dr. med. univ. Michael Stotz.

Ein großes Dankeschön gilt auch meinen Eltern und Großeltern, die nicht nur während des Schreibens der Diplomarbeit, sondern während meiner gesamten Ausbildung eine Unmenge an Geduld und Verständnis für mich aufbrachten.

Zuletzt möchte ich mich noch bei allen Freunden und Bekannten bedanken, die mich beim Korrekturlesen fleißig unterstützt haben.

Zusammenfassung

HINTERGRUND

Das Pankreaskarzinom stellt eine Tumorentität mit einer äußerst schlechten Prognose dar. Eine Kuration ist lediglich mittels Operation möglich. Mit der Kombination aus Operation und adjuvanter Therapie werden 5 Jahres Überlebensraten von 15 - 20% erreicht. Eine suffiziente Früherkennungsstrategie existiert bis dato nicht, jedoch wäre diese wichtig, um Tumoren in einem Stadium zu erkennen in dem sie vollständig resezierbar sind (= R0). Inwieweit das Resektionsausmaß (R0, R1 und R2) das Gesamtüberleben beeinflusst, ist das Hauptaugenmerk dieser vorliegenden Arbeit. Daneben werden weitere therapiebezogene und histopathologische Parameter mit dem Gesamtüberleben in Kontext gesetzt und analysiert.

METHODEN

Diese retrospektive Studie umfasst 162 Patienten und Patientinnen mit Pankreaskarzinom, die sich in einem potenziell kurativen Therapiesetting befanden und sich einer Operation zur Tumorentfernung unterzogen hatten. Die Daten wurden mittels SPSS ausgewertet und anschließend sowohl deskriptiv, als auch mit Hilfe von Kaplan-Meier Kurven dargestellt und einer univariaten und multivariaten Cox Analyse unterzogen.

ERGEBNISSE

Anhand der Kaplan-Meier Kurve und dem Log-Rank Test konnte gezeigt werden, dass Patienten und Patientinnen mit R0 Resektion (34,50 Monate; 95% CI: 27,37 - 41,64) signifikant länger überleben als jene mit R1 (23,53 Monate; 95% CI: 12,54 - 34,52) oder R2 Resektion (23,00 Monate; 95% CI: 12,13 - 33,87) ($p = 0,019$). In der univariaten Analyse zeigte sich das kategorisierte Resektionsausmaß (= R0 verglichen mit R1 + R2 gemeinsam) als signifikanter Risikofaktor mit einem RR von 1,74 ($p = 0,007$). Bei der multivariaten Analyse jedoch gelang es nicht das kategorisierte Resektionsausmaß als unabhängigen Risikofaktor zu bestätigen (RR = 1,17; $p = 0,519$).

KONKLUSION

Durch den deutlichen Überlebensvorteil von Patienten und Patientinnen bei denen eine R0 Resektion erreicht wurde, gegenüber denjenigen mit R1 oder R2 Resektion, erscheint es sinnvoll, dass Pankreaskarzinome möglichst früh erkannt werden sollten, damit letztlich bei mehr Patienten und Patientinnen eine R0 Resektion erreicht werden kann.

Abstract

BACKGROUND

Pancreatic cancer is a tumor which is defined by a very poor prognosis. Curation is only realizable through surgical therapy. Combined with an adjuvant therapy five-year-survival rates of about 15 to 20% are achievable. Until now there are no sufficient early detection strategies, which could be useful in helping detect pancreatic cancer in early, totally resectable (= R0) stages. To analyse to which extent overall survival depends on the extent of resection (R0, R1 or R2) is the main focus of this study. Furthermore, other histopathological and therapy-related parameters will be put into context with the overall survival.

METHODS

This retrospective study includes a total of 162 patients with pancreatic cancer, which have been theraped in a potentially curative setting and have undergone surgical therapy. Data was analysed with help of SPSS and is being shown descriptively. Also Kaplan-Meier curves are being used and univariate and multivariate Cox-analysis have been conducted.

RESULTS

Kaplan-Meier curves and the Log-Rank test show, that patients who have undergone R0 (34,50 months; 95% CI: 27,37 - 41,64) resection are having a statistically significant better overall survival compared with patients who underwent R1 (23,53 months; 95% CI: 12,54 - 34,52) or R2 resection (23,00 months; 95% CI: 12,13 - 33,87) ($p = 0,019$). The categorised extent of resection (= R0 resection compared to R1 + R2 resection combined) has been identified as a significant risk factor in the univariate analysis (RR = 1,74; $p = 0,007$), but could not be confirmed as an independent risk factor in the multivariate analysis (RR = 1,17; $p = 0,519$).

CONCLUSION

Because of the statistically significant benefit in overall survival of patients with R0 resection, compared to those with R1 or R2 resection it seems reasonable that pancreatic cancer should be diagnosed early, so more patients can obtain R0 resection.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis.....	xi
1 Einleitung.....	1
1.1 Globale Aspekte zum Pankreaskarzinom	1
1.1.1 Pankreaskarzinom in Österreich.....	2
1.1.2 Pankreaskarzinom in Europa	5
1.2 Risikofaktoren.....	6
1.2.1 Intrinsische Risikofaktoren.....	6
1.2.2 Extrinsische Risikofaktoren.....	7
1.3 Pathologie des duktales Adenokarzinoms	10
1.3.1 Einteilung der exokrinen Pankreaskarzinome	11
1.3.2 Makroskopie des duktales Adenokarzinoms.....	12
1.3.3 Histologie des duktales Adenokarzinoms	13
1.3.4 Klassifikation des Tumorstadiums	15
1.4 Allgemeine Tumorgenetik	16
1.4.1 Onkogene und Tumorsuppressorgene	17
1.4.2 Micro-RNAs	19
1.5 Spezielle Tumorgenetik und -mikrobiologie	19
1.5.1 Bekannte molekularbiologische Störungen.....	19
1.5.2 Mikroumgebung des Pankreaskarzinoms.....	20
1.5.3 Metabolische Veränderungen.....	21
1.6 Screening, Früherkennung und Prävention.....	22
1.6.1 Screening und Früherkennung des Pankreaskarzinoms	22
1.6.2 Prävention.....	23
1.7 Klinik und Diagnostik des Pankreaskarzinoms	24
1.7.1 Klinische Präsentation	24
1.7.2 Diagnostik und Staging des Pankreaskarzinoms.....	24

1.8	Therapeutische Ansätze beim Pankreaskarzinom.....	28
1.8.1	Operative Herangehensweise	28
1.8.2	Medikamentöse Therapie im adjuvanten Setting	33
1.8.3	Stellenwert der Strahlentherapie im adjuvanten Setting.....	37
1.9	Prognostische Einflussfaktoren.....	40
1.9.1	Histologische Prognosefaktoren	40
1.9.2	CA 19-9 als Prognosefaktor	42
1.10	Ziel dieser Studie	43
2	Material und Methoden.....	44
2.1	Patientendaten.....	44
2.2	Statistische Auswertung.....	44
2.2.1	Verwendete Computersoftware	44
2.2.2	Statistische Methoden.....	44
3	Ergebnisse.....	47
3.1	Deskriptive Datenanalyse	47
3.1.1	Deskriptive Daten zu Geschlecht, Tumortyp, Stadium und Karnofsky Index	47
3.1.2	Altersverteilung.....	48
3.1.3	Deskriptive Daten zu histopathologischen Parametern.....	49
3.1.4	Deskriptive Daten zu therapie- und rezidivbezogenen Parametern.....	51
3.1.5	Deskriptive Daten zum biochemischen Rezidiv.....	53
3.2.	Kaplan-Meier Kurven	55
3.2.1	Resektionsausmaß	55
3.2.2	Tumorstadium.....	57
3.2.3	Biochemisches Rezidiv	58
3.2.4	Therapie	59
3.2.5	Karnofsky Index	61
3.3	Univariate Datenanalyse	61
3.4	Multivariate Datenanalyse	62
4	Diskussion.....	63
4.1	Schlussfolgerung und Konsequenz.....	67
5	Literaturverzeichnis	68

Glossar und Abkürzungen

5-FU	5-Flourouracil
ABL	Abelson murine leukemia viral oncogene homolog
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BCR-ABL	breakpoint cluster region
BMI	Body-Mass-Index
BRCA2	breast cancer 2
CA 19-9	carbohydrate antigen 19-9
CA 125	cancer antigen 125
CD	cluster of differentiation
CDK4	cyclin dependent kinase 4
CDKN2A/p16	cyclin dependent kinase inhibitor 2A
CEA	carcinoembryonales Antigen
CI	Konfidenzintervall
CML	chronisch myeloische Leukämie
CONKO	Charité Onkologie
CT	Computertomographie
CW	classic Whipple procedure
DCO	death certificate only
DFS	disease free survival
DGE	delayed gastric emptying
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	epidermal growth factor receptor
ET AL.	et alii; et aliae; et alia; und andere
ERCP	endoskopisch retrograde cholangio-pankreatikographie
ESPAc	European Study Group for Pancreatic Cancer
EUS	endoskopischer Ultraschall
FAMMM	familial atypical multiple mole melanoma
FGF	fibroblast growth factor
FNA	Feinnadelaspiration
G	Gallengang; Grading
GEMM	genetically engineered and mutant mice
GTP-ase	Guanosintriphosphatase
HER2/ERBB2	human epidermal growth factor 2 (receptor)
HGF	hepatocyte growth factor
HIF1α	hypoxia inducible transcription factor 1 α

HR	hazard ratio
IGF1	insulin like growth factor 1
IFP	interstitial fluid pressure
JASPAC	Japanese Study Group for Pancreatic Cancer
Le-a	Lewis Substanz-a
LV	Leucovorin; Folinsäure
MAPK	mitogen activated protein kinase
miRNA	micro Ribonukleinsäure
MRCP	Magnetresonanz-cholangio-pankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Lymphknotenstatus
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NF-κB	nuclear factor-kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
OR	odds ratio
OS	overall survival
P	Pankreasgang
PanIN	pankreatische intraepitheliale Neoplasie
PPV	positiver prädiktiver Vorhersagewert
PPW	pylorus preserving Whipple procedure
R	Residual(tumor)
RAS	rat sarcoma
RCT	randomized controlled trial
RNA	Ribonukleinsäure
ROS	reactive oxygen species
RR	relatives Risiko
SHH	sonic hedgehog
STAT3	signal transducer and activator of transcription 3
STK 11	serine/threonine-protein kinase 11
TGF-α	transforming growth factor α
TGF-β	transforming growth factor β
TNM	tumour/nodes/metastasis
T-reg	regulatorische T-Zelle
U	Units
VEGF	vascular endothelial growth factor
VHL	Von-Hippel-Lindau
WHO	World Health Organization
WNT	Wingless, Int-1

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Trendprognose der Inzidenzen des Pankreaskarzinoms innerhalb der österreichischen Bundesländer	Seite 3
Abbildung 2	Inzidenz- und Mortalitätsraten des Pankreaskarzinoms in Österreich	Seite 4
Abbildung 3	Prozentueller Anteil der Tumorstadien bei neudiagnostizierten Patienten und Patientinnen in den Jahren 2010 bis 2012	Seite 5
Abbildung 4	Makroskopisches Bild eines duktales Adenokarzinoms	Seite 11
Abbildung 5	Histologisches Bild eines Pankreaskarzinoms	Seite 14
Abbildung 6	Schematisches Endergebnis nach einer klassischen Whipple-OP	Seite 31
Abbildung 7	Schematisches Endergebnis nach einer pylorusershaltenden Whipple Operation	Seite 32
Abbildung 8	Kaplan-Meier Kurve der beiden Therapiegruppen der ESPAC-4 Studie	Seite 36
Abbildung 9	Kaplan-Meier Kurve, die das Überleben in Abhängigkeit der Verabreichung einer Chemoradiotherapie darstellt (ESPAC-1)	Seite 38
Abbildung 10	Kaplan-Meier Kurve, die das Überleben in Abhängigkeit der Verabreichung einer Chemotherapie darstellt (ESPAC-1)	Seite 39
Abbildung 11	Boxplot zur Darstellung der Altersverteilung der Kohorte	Seite 48
Abbildung 12	Kaplan-Meier Kurve für den Vergleich der Resektionsausmaße	Seite 55
Abbildung 13	Kaplan-Meier Kurve für den Vergleich der kategorisierten Resektionsausmaße	Seite 56
Abbildung 14	Kaplan-Meier Kurve für den Vergleich der kategorisierten Tumorstadien	Seite 57
Abbildung 15	Kaplan-Meier Kurve für den Vergleich des biochemischen Rezidivs	Seite 58

Abbildung 16	Kaplan-Meier Kurve für den Vergleich ob eine postoperative Therapie durchgeführt wurde	Seite 59
Abbildung 17	Kaplan-Meier für den Vergleich der Überlebenszeiten zwischen adjuvanter und palliativer Behandlung	Seite 60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Darstellung der Einteilung der exokrinen Pankreaskarzinome	Seite 11
Tabelle 2	TNM Klassifikation des Pankreaskarzinoms	Seite 15
Tabelle 3	Darstellung der Stadieneinteilung nach der AJCC	Seite 16
Tabelle 4	Tabellarische Darstellung des stadienabhängigen Überlebens	Seite 40
Tabelle 5	Einteilung nach dem postoperativen residuellen Tumoranteil	Seite 41
Tabelle 6	Deskriptive Daten zu Geschlecht, Tumortyp, Stadium und Karnofsky Index	Seite 47
Tabelle 7	Tabellarische Darstellung der Altersdaten	Seite 49
Tabelle 8	Deskriptive Statistik zu histopathologischen Parametern	Seite 50
Tabelle 9	Darstellung der Analyse der Tumorgröße in Millimeter	Seite 50
Tabelle 10	Tabelle zu therapie- und rezidivbezogenen Parametern	Seite 52
Tabelle 11	Beschreibung der zeitlichen Dauer bis zum Auftreten eines bildgebenden Rezidivs	Seite 52
Tabelle 12	Deskriptive Daten zum biochemischen Rezidiv	Seite 53
Tabelle 13	Zeitdauer bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs	Seite 54
Tabelle 14	Darstellung der Signifikanzen der paarweisen Vergleiche zwischen den kategorisierten Tumorstadien	Seite 58
Tabelle 15	Univariate Datenanalyse	Seite 61
Tabelle 16	Multivariate Datenanalyse	Seite 62

1 Einleitung

Diese Einleitung dient der Rekapitulation wichtiger Grundlagen des Pankreaskarzinoms. Dazu werden am Anfang epidemiologische Aspekte erläutert, bevor auf Risikofaktoren des Pankreaskarzinoms und ausgewählte allgemeine sowie spezielle genetische Aspekte näher eingegangen wird. Weitere Kapitel, über die ein Einblick gegeben wird, sind die Pathologie des Pankreaskarzinoms, Screening, Früherkennung und in weiterer Folge die Diagnostik und Therapie. Dabei soll erwähnt werden, dass über alle Kapitel nur ein kurzer Einblick in eine jeweils viel größere Thematik gegeben werden kann und niemals der Anspruch auf Vollständigkeit bestehen kann.

1.1 Globale Aspekte zum Pankreaskarzinom

Das Pankreaskarzinom stellt eine Tumorentität dar, die mit einer sehr schlechten Prognose einhergeht. Die 5-Jahres Überlebensrate hat sich in den letzten 20 Jahren kaum verbessert und beträgt heute in etwa fünf Prozent. Für eine kurative Zielsetzung ist die chirurgische Resektion unumgänglich. Durch Kombination aus adjuvanter Therapie und operativer Sanierung kann die 5-Jahres Überlebensrate auf 15 - 20% angehoben werden, allerdings sind nur ca. 20% der Patienten und Patientinnen für solch einen Eingriff geeignet (1). Die Inzidenz des Pankreaskarzinoms beläuft sich auf 15 pro 100.000 Einwohner und Jahr (2).

Für gewöhnlich handelt es sich beim Pankreaskarzinom um eine Erkrankung der älteren Generation. Männer erkranken durchschnittlich mit 71 Jahren, wohingegen das Durchschnittsalter bei Frauen 75 Jahre beträgt (1). Pankreaskarzinome, die bei unter 40-jährigen Männern und Frauen auftreten sind dagegen äußerst selten (3).

Schätzungen zufolge wurden weltweit im Jahre 2015 367.000 neue Pankreaskarzinome diagnostiziert und 359.000 Personen sind im selben Jahr an ebenjener Erkrankung verstorben. In den USA zeigten sich die größten Prävalenzraten bei afroamerikanischen Einwohnern und Einwohnerinnen (12 - 15 Fälle pro 100.000 Männern und 8 - 10 Fälle pro 100.000 Frauen) und ebendort soll das Pankreaskarzinom bis zum Jahr 2030 bei der Anzahl der krebisbedingten Todesfälle an zweiter Stelle stehen (4, 5).

Die geringste Anzahl an Pankreaskarzinomen fand man in Indien, Nord- und Zentralafrika, wobei dies zum Teil auch durch eingeschränkte diagnostische Möglichkeiten erklärbar sein könnte (< zwei Fälle pro 100.000 Männern und ein Fall pro 100.000 Frauen)(4).

In der städtischen Bevölkerung scheint das Pankreaskarzinom häufiger aufzutreten als innerhalb der ländlichen Bevölkerung. Dies könnte sich im Allgemeinen darauf zurückführen lassen, dass gewisse Risikofaktoren bei diesen Bevölkerungsgruppen unterschiedlich verteilt sind (4).

1.1.1 Pankreaskarzinom in Österreich

Im Jahr 2012 erkrankten in Österreich 1583 Menschen an einem Pankreaskarzinom. Damit war es für vier Prozent aller Krebserkrankungen verantwortlich.

Bei Männern handelte es sich um die neunthäufigste Tumorentität, bei Frauen um die sechsthäufigste. Aufgrund der hohen Mortalität war das Pankreaskarzinom im Jahr 2012 die vierthäufigste Krebstodesursache. In etwa die Hälfte aller Krebserkrankungen bei Männern sind durch Prostata-, Lungen- und Darmkarzinome verursacht.

Bei Frauen hingegen führen das Mamma-, Colon- und Lungenkarzinom die Statistik an (6).

In den Jahren 1995 - 1999 betrug das relative einjährige Überleben 21%. Diesbezüglich lässt sich ein Anstieg vermerken, da es in den Jahren 2010 - 2012 33% betrug.

Im Gegensatz dazu, zeigte sich die 5-Jahres Überlebensrate recht konstant und betrug in den Jahren 2005 - 2009 7% (6).

Laut der Trendprognose von Statistik Austria, soll die Zahl der Neuerkrankungen bis zum Jahre 2030 um insgesamt 58% ansteigen. Bei Frauen wird laut deren Prognose die absolute Anzahl der Todesfälle um bis zu 50% ansteigen, wohingegen sie bei Männern lediglich um drei Prozent zunehmen soll. Ein Erklärungsansatz hierfür, ist der zunehmende Konsum von alkoholischen Getränken bei Frauen (7).

In der nachfolgenden Abbildung 1 ist die Trendprognose der Inzidenzen für die einzelnen Bundesländer Österreichs abgebildet. Der y-Achse sind die Absolutzahlen zu entnehmen

und auf der x-Achse sind die Jahreszahlen in fünf-Jahres-Schritten abgebildet. Aus der Grafik kann man ablesen, dass die Inzidenzen für alle Bundesländer einen Aufwärtstrend zeigen, mit Vorarlberg an der Spitze und Wien am unteren Ende (7).

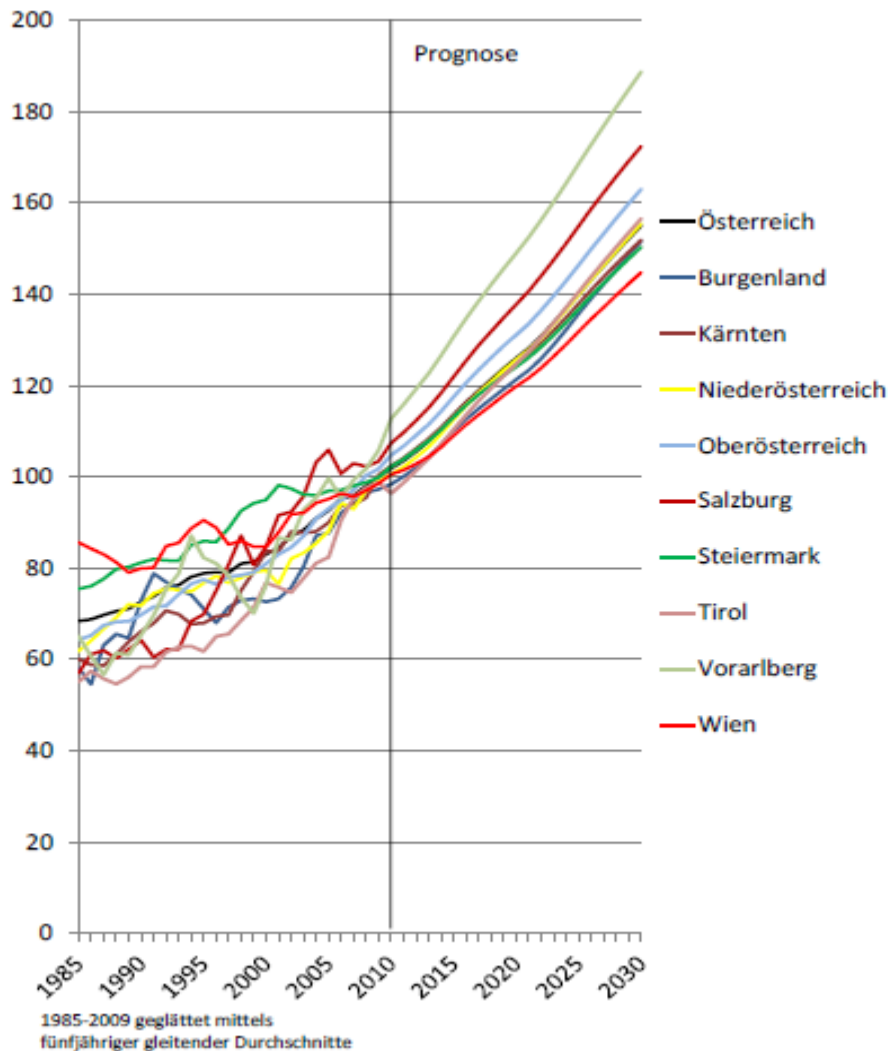


Abbildung 1: Trendprognose der Inzidenzen der österreichischen Bundesländer (7)

Abbildung 2 zeigt die Inzidenz- und Mortalitätsrate des Pankreaskarzinoms in Österreich und lässt erkennen, dass beide Raten beim Pankreaskarzinom einen steigenden Trend aufweisen. Diese Erkenntnis deckt sich auch mit Abbildung 1. In Abbildung 2 findet man auf der y-Achse die Absolutzahlen für die Inzidenz und Mortalität abgebildet und auf der x-Achse die Jahreszahlen vom Zeitraum 2002 bis 2012 (6).

Im Bundesländervergleich der altersstandardisierten Neuerkrankungsraten in den Jahren 2010 -2012 war zu sehen, dass Wien die höchsten Raten für Männer und Frauen aufwies, wohingegen sich in Vorarlberg die niedrigsten Raten zeigten (nicht abgebildet).

Ebenso lässt sich der Statistik des Pankreaskarzinoms entnehmen, dass ein Großteil der Krankheitsfälle in den Jahren 2010 bis 2012 in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wurden (siehe Abbildung 3)

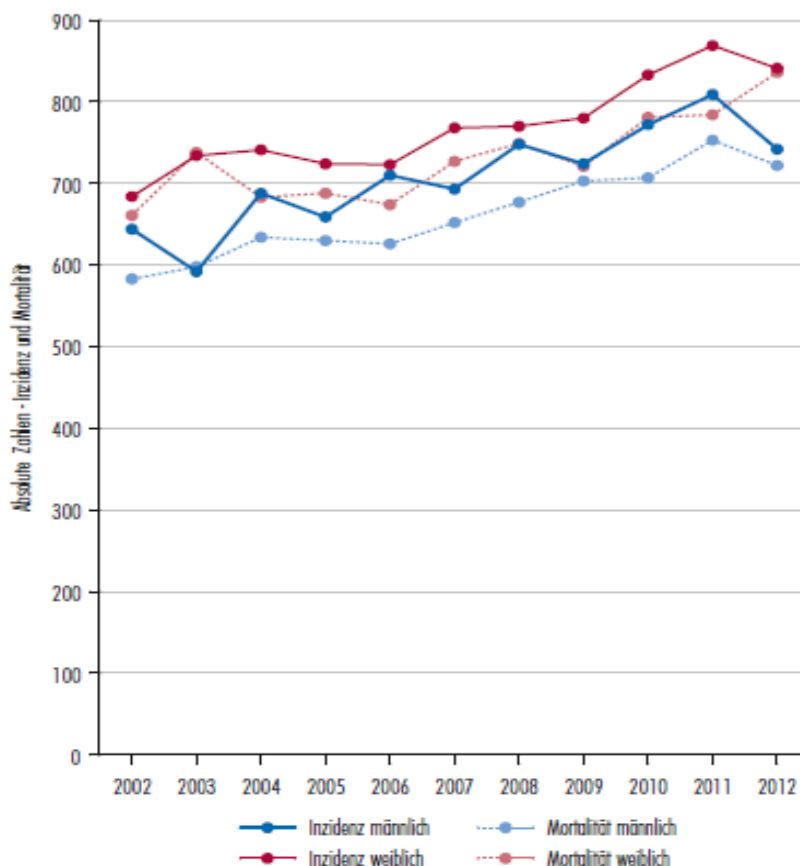


Abbildung 2: Inzidenz und Mortalitätsrate des Pankreaskarzinoms in Österreich (6)

Anhand der beiden Kreisdiagramme in Abbildung 3 kann man sehen, dass sich sowohl ein Großteil der Männer, als auch ein Großteil der Frauen bei der Erstdiagnose ihres Pankreaskarzinoms in einem fortgeschrittenen Tumorstadium befanden.

Man darf allerdings nicht übersehen, dass für annähernd 40% kein Stadium angegeben werden konnte, da der Krankheitsfortschritt entweder unbekannt war, oder es sich um einen DCO Fall handelte, also einen Fall für den nur Informationen aus dem Totenschein zur Verfügung standen (DCO = death certificate only) (6).

Eine mögliche Erklärung für die Zunahme der Inzidenz des Pankreaskarzinoms in Österreich könnte sein, dass das Durchschnittsalter der österreichischen Bevölkerung stetig steigt und somit auch die Prävalenz des Pankreaskarzinoms (7).

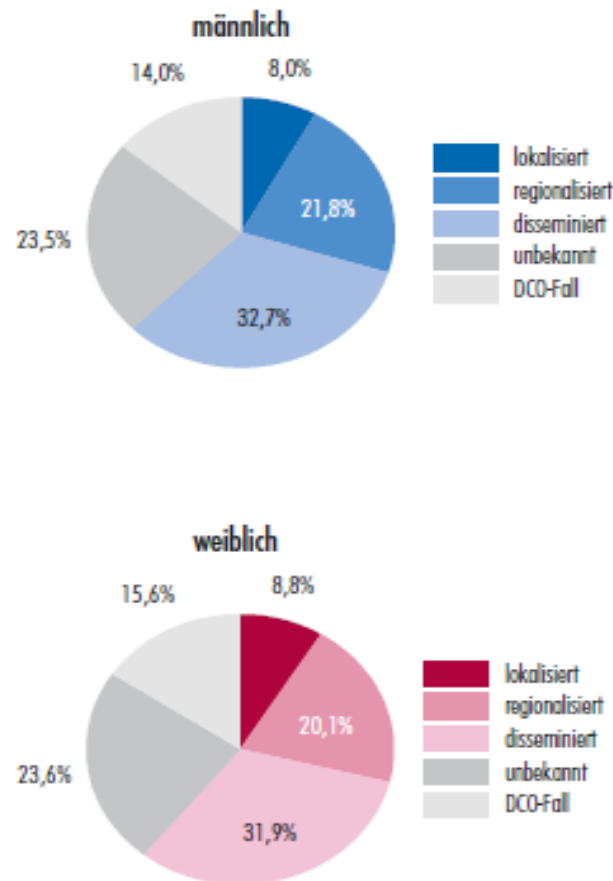


Abbildung 3: Prozentueller Anteil der Tumorstadien bei neudiagnostizierten Patienten und Patientinnen in den Jahren 2010 bis 2012 (6)

1.1.2 Pankreaskarzinom in Europa

In der Studie von Malvezzi et al. (8), die sich mit den geschätzten Krebs Mortalitätsraten im Jahre 2016 in Europa beschäftigte, prognostizierten sie einen Anstieg der Mortalität. So starben im Jahr 2011 in Europa 39.056 Männer an einem Pankreaskarzinom, wohingegen 42.600 (95% CI: 41.974 - 43.250) Todesfälle für das Jahr 2016 erwartet wurden.

Bei den Frauen betrug die Anzahl der Todesfälle im Jahr 2011 38.693. Für das Jahr 2016 erwarteten sie 43.000 Todesfälle (95% CI: 42.376 - 43.587). Somit lässt sich bei Frauen eine stärkere europaweite Zunahme der Mortalität erwarten als bei den Männern. Eine

Erklärung hierfür könnte laut Malvezzi et al. ein verändertes Rauchverhalten von Frauen sein (8).

1.2 Risikofaktoren

Wie auch bei anderen Erkrankungen, lassen sich für das Pankreaskarzinom verschiedene extrinsische (sive vermeidbare) und intrinsische (sive nicht-vermeidbare) Risikofaktoren definieren. Die chronische Pankreatitis als Risikofaktor für das Pankreaskarzinom wird unter den extrinsischen Risikofaktoren besprochen, obwohl es für die chronische Pankreatitis selbst wiederum ätiologische Hintergründe gibt, die nicht vermeidbar sind (9).

1.2.1 Intrinsische Risikofaktoren

Im Folgenden wird eine Auflistung über die bekannten intrinsischen Risikofaktoren des Pankreaskarzinoms gegeben.

Alter

Einen nicht beeinflussbaren Hauptrisikofaktor stellt das Alter dar. Die große Mehrzahl aller Fälle von Pankreaskarzinomen tritt jenseits des 50. Lebensjahres auf (4). Das mediane Alter bei Krankheitsbeginn beträgt 71 Jahre und ca. 75% aller Patienten und Patientinnen erhalten die Diagnose zwischen ihrem 55. und 84. Lebensjahr (10).

Wie eingangs bereits erwähnt, treten Karzinome vor dem 40. Lebensjahr äußerst selten auf (3).

Dies könnte dadurch begründet sein, dass der Tumorgenese- und Metastasierungsprozess beim Pankreaskarzinom mehr als ein Jahrzehnt dauern kann. Aus dieser Tatsache könnte man den Schluss ziehen, dass eine ausreichend lange Zeitspanne zur Früherkennung des Pankreaskarzinoms und seiner Vorstufen vorhanden wäre (11).

Genetik

Die große Mehrzahl der Pankreaskarzinome entsteht sporadisch. Nur für etwa fünf bis zehn Prozent der Fälle wird ein hereditärer Hintergrund angenommen. (12).

Ein Gen, das für die familiäre Häufung von Pankreaskarzinomen verantwortlich ist, ist unter anderem BRCA2. Dabei handelt es sich um eine Keimbahnmutation, deren Träger und Trägerinnen nicht nur ein erhöhtes familiäres Brustkrebsrisiko aufweisen, sondern auch ein um das drei bis fünf-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms (13).

Keimbahnmutationen des CDKN2A/p16 Gens verursachen das FAMMM (= Familial Atypical Multiple Mole Melanoma) Syndrom und erhöhen das Pankreaskarzinomrisiko um das 13- bis 37-fache.

Ist das STK11 Gen defekt, erkranken Personen am Peutz-Jeghers Syndrom. Dabei ist das Risiko ein Pankreaskarzinom zu entwickeln 130-fach erhöht (13).

Auch das AB0 - Blutgruppensystem scheint einen Risikofaktor darzustellen, wenn es um die Entstehung eines Pankreaskarzinoms geht. Diese Assoziation wurde in einer Studie von Wolpin et al. bekräftigt, in welcher Personen, die die Blutgruppe A, B oder AB besaßen höhere Inzidenzraten aufwiesen, als diejenigen Personen mit der Blutgruppe 0 (14).

1.2.2 Extrinsische Risikofaktoren

Nach den intrinsischen Risikofaktoren folgt hier eine Auflistung über die potenziell vermeidbaren, extrinsischen, Risikofaktoren.

Rauchen und Tabak

Der häufigste und wichtigste vermeidbare Risikofaktor ist das Rauchen. Rauchen könnte für bis zu 20 - 25% aller Pankreaskarzinome verantwortlich sein und verdoppelt das Risiko daran zu erkranken. Auch der Gebrauch von rauchfreiem Tabak, welcher oral oder nasal verwendet werden kann, kann das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken erhöhen. Verantwortlich dafür sind kanzerogene Nitrosamine und deren Metaboliten, die

neben Pankreastumore auch für Tumore der Mundhöhle und des Ösophagus verantwortlich sein können (15, 16).

Diabetes

Ein lang bestehender Typ 1 oder Typ 2 Diabetes scheint ebenso ein Risikofaktor zu sein. Allerdings kann der Diabetes auch eine Begleiterkrankung des Pankreaskarzinoms sein (= Diabetes Mellitus Typ 3c).

Laut Bosetti et al. besteht ein Zusammenhang zwischen einem Diabetes mellitus Typ 2 und dem Risiko ein Pankreaskarzinom zu entwickeln. Allerdings wird ebenso erwähnt, dass das Risiko ein Pankreaskarzinom zu entwickeln sinkt, je länger der Diabetes besteht. Dennoch ist das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken auch nach 20 jähriger Diabetes Dauer noch signifikant erhöht (OR 1,30; 95% CI: 1,03-1,63) (17).

Alkohol

Tramacere et al. zeigten in einer Meta-Analyse, dass ein Alkoholkonsum von drei oder mehr alkoholischen Getränken pro Tag das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken erhöht (RR = 1,22; 95% CI: 1,12 - 1,34). Dies gilt für beide Geschlechter. Des Weiteren wird erwähnt, dass moderates Trinken (= weniger als drei alkoholische Getränke pro Tag) das Pankreaskarzinomrisiko nicht erhöht (RR = 0,92; 95% CI: 0,86 - 0,97) (18).

Ye et al. wiederum zeigten in einer retrospektiven schwedischen Registerstudie, dass Alkoholiker und Alkoholikerinnen ein lediglich moderat erhöhtes Risiko hatten an einem Pankreaskarzinom zu erkranken. Des Weiteren betonten Sie, dass dieses Ergebnis durch eine übermäßige Anzahl an Rauchern und Raucherinnen innerhalb der untersuchten Population an alkoholkranken Personen beeinflusst worden sein könnte (19).

Übergewicht

Eine Meta Analyse, durchgeführt von Genkinger et al., zeigt, dass unter anderem eine erhöhte waist to hip ratio (HR = 1,09; 95% CI: 1,02 - 1,17) und ein erhöhter Taillenumfang (HR = 1,07; 95% CI: 1,00 - 1,14) mit einer erhöhten Mortalität beim Pankreaskarzinom assoziiert sind (20).

Arslan et al. konnten ebenso zeigen, dass eine erhöhte waist to hip ratio mit einem höheren Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms einhergeht. Des Weiteren stellten sie fest, dass dies ebenso für einen erhöhten BMI gilt (21).

Ernährung

Auch ernährungsspezifische Faktoren könnten mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko einhergehen. Larsson und Wolk zeigten in ihrer Meta-Analyse, in welche elf prospektive Studien eingeschlossen worden waren, dass ein täglicher Konsum von 120 Gramm oder mehr roten Fleisches mit einem erhöhten Risiko assoziiert ist (RR = 1,13; 95% CI: 0,93 - 1,39; $p < 0,001$) (22).

Ebenso fanden Bosetti et al. eine positive Assoziation zwischen dem Verzehr von Fleisch, anderen tierischen Produkten, industriell verarbeiteten Cerealien und Zuckern und dem Risiko ein Pankreaskarzinom zu entwickeln. Eine inverse Assoziation zeigte sich zwischen dem Verzehr von Obst und Gemüse und dem Pankreaskarzinomrisiko (23).

Physische Aktivität

Im Jahr 2015 wurde eine Meta Analyse von Behrens et al. durchgeführt, um herauszufinden, ob durch körperliche Aktivität eine Risikoreduktion erreicht werden kann. Dabei fand man in der Analyse von Kohortenstudien eine schwache, allerdings statistisch signifikante Risikoreduktion beim Vergleich zwischen hochaktiven Patienten und Patientinnen und Personen, die eine niedrige körperliche Aktivität aufwiesen (RR = 0,93; 95% CI: 0,88 - 0,98) (24).

Chronische Pankreatitis

In einer 1993 im New England Journal of Medicine publizierten retrospektiven, multizentrischen Kohortenstudie fanden Lowenfels et al. heraus, dass die chronische Pankreatitis ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms darstellt und, dass die Risikoerhöhung unabhängig von Geschlecht, Nationalität und Ätiologie der chronischen Pankreatitis ist (25).

1.3 Pathologie des duktales Adenokarzinoms

Neoplasien des Pankreas können sowohl aus dem endokrinen, als auch aus dem exokrinen Anteil des Pankreas entstehen. Die Mehrzahl allerdings, ca. 95%, entsteht aus dem exokrinen Drüsengewebe und hat seinen Ursprung in den Gangepithelien, den azinären Zellen oder dem Bindegewebe. Nur bei ca. zwei Prozent der Pankreastumoren handelt es sich um benigne Tumoren. Mit ca. 80% die häufigste Entität des Pankreaskarzinoms ist das duktales Adenokarzinom (26). Neuroendokrine Tumoren stellen die zweithäufigste bösartige Tumorentität des Pankreas dar und sind vom duktales Adenokarzinom zu unterscheiden (1).

Zystische Neoplasien sind für 10 - 15% aller zystischen Veränderungen des Pankreas verantwortlich (27).

Da das duktales Adenokarzinom die mit Abstand häufigste Tumorentität darstellt, wird in weiterer Folge hauptsächlich davon die Rede sein.

Zum besseren Verständnis soll dennoch eine tabellarische Darstellung der exokrinen Pankreaskarzinome erfolgen (siehe Tabelle 1).

Man unterscheidet nach der WHO Klassifikation benigne und maligne Tumoren. Daneben existiert eine dritte Gruppe, die sogenannten borderline Tumoren. Bei diesen handelt es sich um Tumoren mit unklarer maligner Potenz, die in maligne, metastasierende Karzinome übergehen können (28).

1.3.1 Einteilung der exokrinen Pankreaskarzinome

Art	Typ
Benigne	<ul style="list-style-type: none"> • Seröses Zystadenom • Muzinöses Zystadenom • Intraduktales papillär-muzinöses Adenom • Reifes Teratom
Borderline	<ul style="list-style-type: none"> • Muzinös-zystischer Tumor mit mäßiger Dysplasie • Intraduktales papillär-muzinöser Tumor mit mäßiger Dysplasie • Solid pseudopapillärer Tumor
Maligne	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere duktales Dysplasie/Carcinoma in situ • Duktales Adenokarzinom <ul style="list-style-type: none"> ➤ Muzinöses nichtzystisches Karzinom ➤ Siegelringkarzinom ➤ Adenosquamöses Karzinom ➤ Anaplastisches Karzinom ➤ Gemischt duktal-endokrines Karzinom ➤ Intraduktales papillär-muzinöses Karzinom ➤ Unspezifiziert: Osteoklastenartiger Riesentumor ➤ Seröses Zystadenokarzinom ➤ Muzinöses Zystadenokarzinom ➤ Intraduktales papillär-muzinöses Karzinom • Azinuszellkarzinom <ul style="list-style-type: none"> ➤ Azinuszell-Zystadenokarzinom ➤ Gemischt azinär-endokrines Karzinom • Pankreatoblastom • Solides pseudopapilläres Karzinom • Andere Karzinom • Nichtepitheliale Tumoren • Sekundäre Tumoren

Tabelle 1: Darstellung der Einteilung der exokrinen Pankreaskarzinome; selbsterstellte Tabelle in Anlehnung an folgende Quelle: Dieing et al. (28)

1.3.2 Makroskopie des duktales Adenokarzinoms

60 - 70% aller Tumoren entstehen im Pankreaskopf, weisen eine unscharfe Begrenzung auf und sind von derber Konsistenz. Bei Diagnosestellung sind sie meistens ein bis drei Zentimeter groß.

10 - 15% aller Tumore haben ihren Ursprung in der Cauda und etwa 5 - 15% im Corpus pancreatis. Weitere 5 - 15% betreffen die gesamte Bauchspeicheldrüse (29, 30).

Makroskopisch erscheinen die Tumoren derb und unscharf begrenzt. Sie weisen meistens keine ausgeprägten Nekroseareale auf (29).

Der Tumor kann den intrapankreatisch verlaufenden Teil des Gallengangs stenosieren und so klinisch zum, für diese Erkrankung typischen, schmerzlosen Ikterus führen.

Aufgrund seiner anatomischen Nähe zu großen Gefäßen, wie z.B. dem Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior, kann er ebenjene ummauern und in sie einwachsen (30).

Abbildung 4 zeigt ein makroskopisches Bild eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas. Der Tumor wächst im Caput als rötlich-weiße Masse und obliteriert den Hauptausführungsgang des Pankreas, den Ductus pancreaticus.

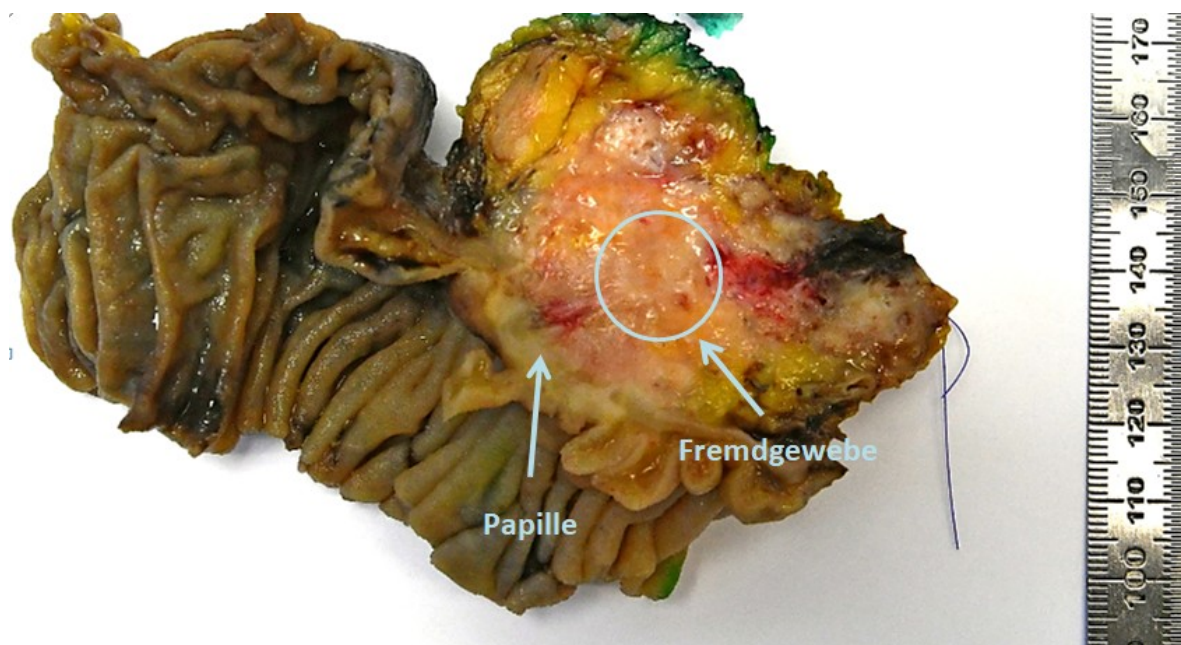


Abbildung 4: Makroskopisches Bild eines duktales Adenokarzinoms im Caput Pancreatis, welches den Ductus Pancreaticus obliteriert.

Mit freundlicher Genehmigung von Frau Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Karoline Lackner, Institut für Pathologie - Medizinische Universität Graz

1.3.3 Histologie des duktales Adenokarzinoms

Pankreatische intraepitheliale Neoplasie

Als Vorläuferläsion des Karzinoms gilt unter anderem die sogenannte pankreatische intraepitheliale Neoplasie (= PanIN). Hierbei handelt es sich um intraduktale Epithelproliferate, die einen zunehmenden Dysplasiegrad zeigen. Umso fortgeschrittener die PanIN ist, desto mehr Mutationen, epigenetische Veränderungen und mikroRNA Phänotypen, die für das duktales Adenokarzinom typisch sind, hat sie akkumuliert (31, 32). Bei PanIN 1 sind noch keine eindeutigen Zelltypen identifizierbar. Es gilt als hyperplastische, gutartige Epithelproliferation. PanIN 2 zeigt das Bild einer low grade Dysplasie und PanIN 3 markiert als Carcinoma in situ den Übergang zum invasiven Karzinom (33).

Mit dem Alter und durch das Vorhandensein von chronischen Entzündungsprozessen im Pankreas steigt die Häufigkeit von pankreatischen intraepithelialen Neoplasien (31).

Mikroskopische Eigenschaften des duktales Adenokarzinoms

Die Histologie des duktales Adenokarzinoms kann sehr unterschiedlich aussehen. So reicht das Spektrum von gut differenzierten Adenokarzinomen mit Drüsenstrukturen und Schleimproduktion, bis hin zu niedrig- bzw. entdifferenzierten Karzinomen (=anaplastisches Karzinom). In Abbildung 5 wird beispielhaft ein histologischer Schnitt eines stromareichen duktales Adenokarzinoms gezeigt.

Eine weitere histologische Variante stellt das adenosquamöse Karzinom dar, welches eine Mischung aus Drüsen- und Plattenepithelformationen beinhaltet.

Charakteristisch für Pankreaskarzinome ist die starke desmoplastische Stromareaktion (siehe 1.5.2) innerhalb des Karzinoms. Ebenjenes Stroma steht unter einem hohen interstitiellen Flüssigkeitsdruck (= IFP). Dieser IFP wiederum führt zu einem Kollabieren der Gefäße, was wiederum die schlechte Empfänglichkeit des Tumors gegenüber Chemotherapeutika erklären könnte. Charakteristisch ist ebenso, dass der Tumor früh ins peripankreatische Fettgewebe eindringt und dort entlang von Nervenfasern wächst (= perineurale Invasion) (34).

75% der resezierten duktaalen Adenokarzinome weisen Lymphknotenmetastasen auf, was wiederum große prognostische Bedeutung besitzt (siehe 1.9.1)(35).

Auch die vorher bereits erwähnten Nervenscheideneinbrüche, durch welche sich der Tumor entlang von Nerven ausbreitet, können histologisch evaluiert werden. Diese Infiltrate können klinisch abdominelle, neuropathische Schmerzen verursachen (36).

Immunhistochemisch können die duktaalen Adenokarzinome das carcinoembryonale Antigen (= CEA) exprimieren (37).

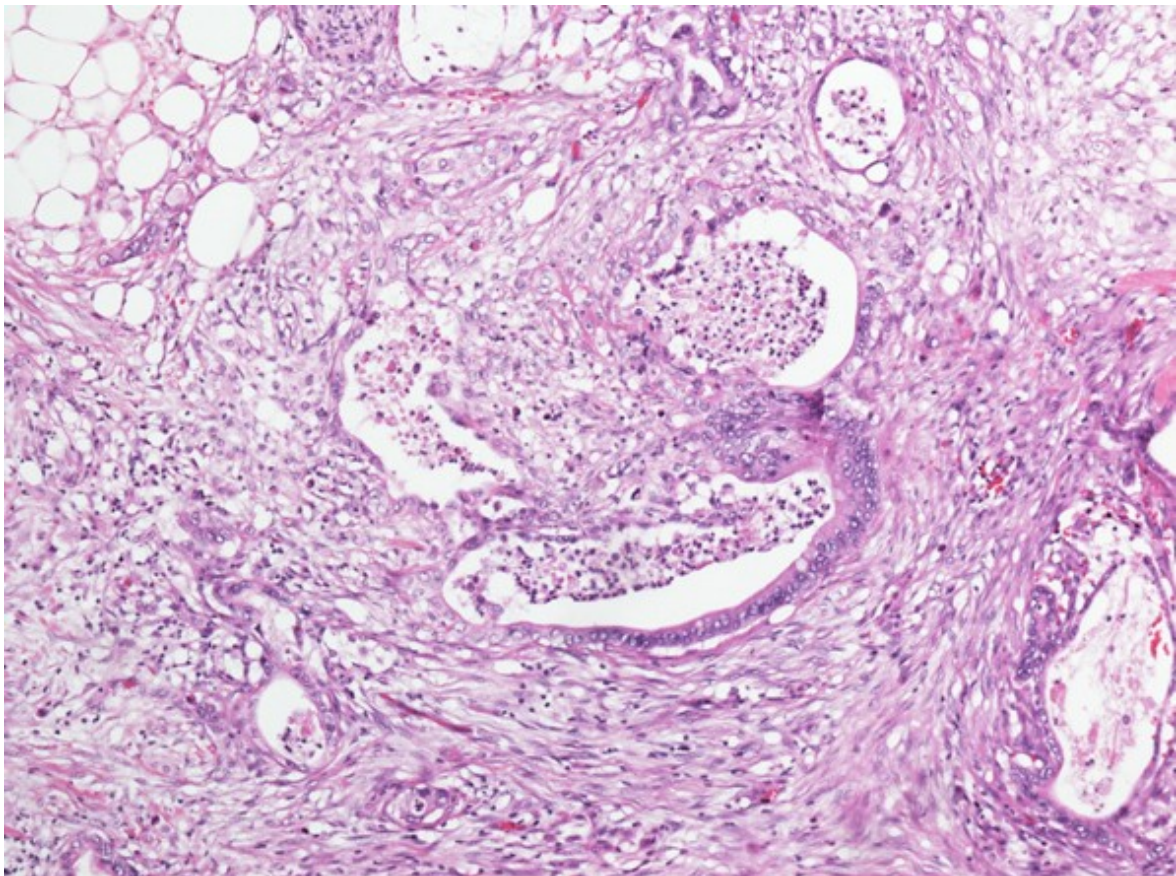


Abbildung 5: Histologisches Schnittbild eines stromareichen duktaalen Adenokarzinoms
Mit freundlicher Genehmigung von Frau Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Karoline Lackner, Institut
für Pathologie - Medizinische Universität Graz

1.3.4 Klassifikation des Tumorstadiums

Um einen Tumor in seiner Ausdehnung zu klassifizieren wird international das TNM-System verwendet. Dabei beschreibt T die Ausdehnung des Primärtumors, N den Befall von Lymphknoten und M das Vorhandensein von Fernmetastasen (28). Da die TNM Klassifikation die Grundlage für die in Tabelle 3 gezeigte Stadieneinteilung nach dem American Joint Committee on Cancer (= AJCC) darstellt, muss, bevor die Stadieneinteilung verstanden werden kann, die TNM Klassifikation des Pankreaskarzinoms gezeigt werden. Dies erfolgt in Tabelle 2.

T - Primärtumor	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor auf das Pankreas beschränkt ohne direkte Ausdehnung über das Pankreas hinaus, max. Durchmesser ≤ 2 cm
T2	Tumor auf das Pankreas beschränkt ohne direkte Ausdehnung über das Pankreas hinaus, max. Durchmesser > 2 cm
T3	Tumorausdehnung über das Pankreas hinaus jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior
T4	Tumor infiltriert die benachbarten großen Gefäße Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior
N - regionale Lymphknoten	
Nx	Regionärer Lymphknotenbefall kann nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M - Fernmetastasen	
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 2: TNM Klassifikation des Pankreaskarzinoms; selbsterstellte tabellarische Darstellung in Anlehnung an folgende Quelle: Dieing et al. (28)

Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	alle N	M0
IV	alle T	alle N	M1

Tabelle 3: Darstellung der Stadieneinteilung nach der AJCC; selbsterstellte Tabelle in Anlehnung an folgende Quelle: Oettle et al. (38)

1.4 Allgemeine Tumorgenetik

Im folgenden Kapitel soll ein kurzer Überblick über die Prinzipien der Krebsentstehung gegeben werden.

Krebs ist eine genetisch bedingte Erkrankung. Eine Anhäufung von somatischen Mutationen kann über Veränderungen in der DNA zu unkontrollierter Zellproliferation führen, sodass aus gesundem Gewebe schließlich Krebs entsteht.

Ursachen für solche DNA Veränderungen können z.B. fehlerhafte Replikationsprozesse, Karzinogene (z.B. ionisierende Strahlung, Viren) oder fehlerhafte DNA Reparaturprozesse sein. Die meisten Krebserkrankungen entstehen durch spontan aufgetretene Mutationen und gehen von einer Ursprungszelle aus. Dies unterscheidet eine Neoplasie von einer Hyperplasie. Diese krankhaft veränderte Ursprungszelle häuft immer mehr Mutationen an und verliert nach und nach die Charakteristika einer gesunden Zelle. Vorstellen kann man sich das Ganze als darwinistischen Mikroevolutionsprozess. Die mutierte, entartete Zelle gewinnt durch ihre Mutationen einen Wachstumsvorteil gegenüber den anderen Zellen in ihrer Umgebung.

1.4.1 Onkogene und Tumorsuppressorgene

Es gibt zwei Hauptarten von Genen, die für die Krebsentstehung verantwortlich sind. Die erste Art bezeichnet Gene, die das Krebswachstum antreiben und fördern. Sie werden als Onkogene bezeichnet.

Im Gegensatz dazu stehen die Gene der zweiten Gruppe, die in ihrer normalen Funktion das Krebswachstum hemmen, die sogenannten Tumorsuppressorgene.

Beide sind unter anderem an der Regulation von Zellwachstum, -teilung und Zelltod beteiligt.

Onkogene

Onkogene entstehen aus Protoonkogenen. Diese Protoonkogene kodieren z.B. Proteine mit der Funktion von stimulierenden Wachstumsfaktoren, zelluläre Oberflächenrezeptoren, intrazelluläre Signaltransduktoren und nukleäre Transkriptionsfaktoren. All das sind Proteine, die letztendlich das Zellwachstum fördern.

So binden z.B. Wachstumsfaktoren an Oberflächenrezeptoren und geben ihr Signal über Signaltransduktionskaskaden weiter bis ins Innere des Zellkerns. Dort modulieren sie die Aktivität von Transkriptionsfaktoren, welche wiederum grundlegend die Genexpression beeinflussen. All diese Schritte können letztendlich in der Tumorgenese eine Rolle spielen (39).

Werden Protoonkogene im Rahmen von Mutationen, Amplifikationen oder Translokationen in ihrer normalen DNA Sequenz verändert, entstehen aus ihnen Onkogene. Diese Onkogene zeigen eine stärkere Aktivität als ihre korrespondierenden Protoonkogene (= gain of function). Es reicht aus, wenn sich 1 Allel von den beiden vorhandenen verändert, bzw. mutiert, damit das entstehende Protein nicht mehr seiner physiologischen Funktion nachgeht (39).

In bis zu 85% aller Pankreaskarzinome liegt eine Punktmutation eines RAS Genes (K-RAS, H-RAS oder N-RAS) vor. Diese Mutation reduziert die Aktivität der RAS GTP-ase. Dadurch kommt es zur kontinuierlichen Aktivierung des mutierten RAS Proteins.

Ein weiterer Mechanismus der zur vermehrten Zellproliferation führen kann ist die DNA-Amplifikation. Dabei kommt es zu einer Vermehrung/Vervielfachung von kodierenden DNA Abschnitten, die wiederum in einer Überexpression des jeweiligen Proteins resultiert. Der HER2/ERBB2 Rezeptor (= Tyrosinkinase-Rezeptor), welcher in Mammakarzinomen überexprimiert werden kann, stellt ein Beispiel für solch eine amplifikationsbedingte Überaktivität dar. Weitere Beispiele für eine Aktivitätssteigerung durch Amplifikation sind N-Myc, L-Myc und CDK4 (39).

Chromosomale Veränderungen wie z.B. Translokationen können ebenso zu einer gesteigerten Proliferation bzw. zu einem gesteigerten Wachstum führen. Als Beispiel ist hierfür das Fusionsprotein BCR-ABL zu nennen, welches häufig bei der chronisch myeloischen Leukämie (= CML) zu finden ist. Dabei kommt es zu einer reziproken Translokation von codierenden Chromosomenabschnitten zwischen den Chromosomen 9 und 22, sodass schlussendlich das Fusionsprotein BCR-ABL daraus resultiert (39).

Tumorsuppressorgene

Tumorsuppressorgene kodieren Proteine, die das Zellwachstum in ihrer normalen Funktion hemmen. Im Gegensatz zu den Protoonkogenen sind bei den Tumorsuppressorgenen in der Regel beide vorhandenen Allele mutiert, sodass es in Folge dessen zum Funktionsverlust des entstehenden Proteins kommt (= loss of function).

Die klassischen Mechanismen, die zur Deaktivierung eines Tumorsuppressorgenes führen können, sind die Punktmutation und die Deletion von codierenden Genabschnitten. Kommt es zur Punktmutation eines wichtigen Genbereichs, so entsteht ein nicht funktionstüchtiges Protein, das seiner normalen Funktion nicht nachgehen kann. Ähnliches gilt für die Deletion. Auch hier können Proteine entstehen, die ihre physiologische Funktion nicht mehr erfüllen können, allerdings kann es ebenso sein, dass das codierende Gen völlig verloren geht.

Des Weiteren spielen epigenetische Einflüsse eine wesentliche Rolle in der Deaktivierung von Tumorsuppressorgenen. So kann es durch DNA-Methylierung oder Histonmodifikation zu einer verminderten Genexpression kommen. VHL und p16INK4 sind Beispiele für hypermethylierte Tumorsuppressorgene (39).

1.4.2 Micro-RNAs

Micro-RNAs (= miRNAs) sind kleine, nicht kodierende RNA Abschnitte mit einer Länge von 20 bis 22 Nucleotide, die in der posttranskriptionalen Gen Regulation eine wichtige Rolle spielen.

Es scheint, dass in einem Großteil von Tumoren solche Micro-RNAs anormal exprimiert werden. Diese anormale Expression kann ihren Ursprung z.B. in epigenetischen Veränderungen oder in einer gestörten Micro-RNA Biosynthese haben.

Funktionell gesehen glaubt man, dass Micro-RNAs die Tumorgenese ankurbeln können, da sie an der Regulation von Signaltransduktionskaskaden beteiligt sind (39).

1.5 Spezielle Tumorgenetik und -mikrobiologie

Die Tumorgenetik und -mikrobiologie des Pankreaskarzinoms sind äußerst komplexe Themengebiete. In den folgenden Unterpunkten sollen die bekannten genetischen und mikrobiologischen Störungen und Prinzipien kurz erwähnt werden, um ein Bild darüber zu vermitteln, auf welche Art und Weise Pankreaskarzinomzellen sich von normalen Zellen unterscheiden.

1.5.1 Bekannte molekularbiologische Störungen

In Pankreaskarzinom lassen sich verschiedenste Mutationen finden, die letztendlich Signalwege stören und eine unkontrollierte Proliferation, Invasion und Metastasierung fördern können. Dazu zählen unter anderem Signalmoleküle wie transforming growth factor alpha (= TGF- α), fibroblast growth factor (= FGF), hepatocyte growth factor (= HGF) und insulin like growth factor 1 (= IGF1), sowie deren korrespondierende Tyrosinkinaserzeptoren (40).

Ebenso finden sich aktivierte, antiapoptotisch wirkende Signalwege wie z.B. nuclear factor- κ B (= NF- κ B), Proteinkinase B und signal transducer and activator of transcription 3 (= STAT3) (40).

Auch Gene, die während der Entwicklung eine Rolle spielen, wie z.B. WNT, SHH und NOTCH, finden sich oftmals reaktiviert beim Pankreaskarzinom (41).

Des Weiteren zeigen Pankreaskarzinome einen veränderten Metabolismus und sind unsensibel gegenüber Faktoren, die das Tumorwachstum normalerweise bremsen. Dies lässt sich am transforming growth factor beta (= TGF- β) darstellen. Dieser ist ein Tumorsuppressor, also ein Protein, das das Tumorwachstum hemmt. Allerdings kann jenes Protein über parakrine Effekte, die die Mikroumgebung des Tumors betreffen, die Tumorentstehung und Metastasierung begünstigen. Ebenso kann die mitogen-activated protein kinase (= MAPK) durch TGF- β phosphoryliert und somit aktiviert werden, was wiederum in einem direkten Wachstumsstimulus für die betroffene Pankreazelle resultiert (42).

1.5.2 Mikroumgebung des Pankreaskarzinoms

Typisch für das Pankreaskarzinom ist die starke bindegewebige Reaktion in der unmittelbaren Tumorumgebung (= Desmoplasie). Dieses desmoplastische Bindegewebe besteht einerseits aus straffem, kollagenem Bindegewebe und bildet ein hypoxisches Milieu rund um den Tumor. Weitere Bestandteile des Stromas sind Proteoglykane und daran angelagerte Glykosaminoglykane.

Neben diesen azellulären Strukturen finden sich auch Zellen ins Stroma eingelagert. Dazu gehören unter anderem die pankreatischen Stellatzellen, die nachdem sie aktiviert wurden, die kollagene Extrazellulärmatrix produzieren (4).

Sowohl in vitro, als auch in vivo konnte eine starke bidirektionale Interaktion zwischen den pankreatischen Stellatzellen und den Karzinomzellen nachgewiesen werden, wobei jeder der beiden Zelltypen den anderen zur Proliferation und Migration stimulierte (43).

Darüber hinaus können pankreatische Stellatzellen die Apoptose von Pankreaskarzinomzellen verhindern (44) und sogar vom Primärtumor zu den Metastasen wandern und die Tumorabkömmlinge in ihrer Entwicklung fördern (45).

Auch mit Endothelzellen interagieren die Stellatzellen. So produzieren Stellatzellen VEGF (= vascular endothelial growth factor), der wiederum zu einer vermehrten Angiogenese führt und die Blutversorgung des Tumors unterhält (45).

Ebenso innerhalb des desmoplastischen Stromas finden sich vermehrt $CD4^+$ regulatorische T-Zellen, Mastzellen, Makrophagen und myeloide Suppressorzellen. $CD8^+$ Effektor T-Zellen finden sich hingegen selten in Karzinomvorstufen und lediglich in einigen fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen. Clark et al. fanden heraus, dass der Mangel an $CD8^+$ Effektorzellen sehr stark mit dem Vorhandensein von myeloiden Suppressorzellen korreliert. Ebenso fanden sie heraus, dass myeloide Suppressorzellen in vitro die T-Zell-Proliferation hemmen (46). Dies geschieht über die Sekretion von TGF- β , welches wiederum zur vermehrten Aktivierung von T-Helferzellen (= T-regs) führt, die schlussendlich die $CD8^+$ Effektorzellen in ihrer Funktion hemmen können. Somit produzieren die T-Helferzellen ein lokales immunosuppressives Milieu rund um den Tumor und finden sich in erhöhter Zahl sowohl um den Tumor herum (47), als auch in der Blutzirkulation (48) der Patienten und Patientinnen (49).

1.5.3 Metabolische Veränderungen

Onkogenaktivierung und Anpassung an die Tumormikroumgebung stellen zwei Charakteristika der Tumorgenese dar. Wie vorhin bereits erwähnt ist die Tumormikroumgebung des Pankreas durch ein hypoxisches Milieu geprägt (50).

Der Tumor allerdings kann in dieser Umgebung überleben, indem er sich an dieses Milieu anpasst. Dies geschieht z.B. mittels einer Überexpression von hypoxia-inducible transcription factor 1- α (= HIF1 α) (51).

Eine weitere Eigenschaft der Pankreaskarzinomzellen stellt die Autophagie dar, ein Prozess, bei dem die Zelle selbst ihre eigenen Makromoleküle und Organellen degradiert. Yang et al. beschreiben, dass durch eine genetische oder pharmakologische Blockade dieses Prozesses die Tumorentstehung in vitro hinausgezögert und unterdrückt werden kann, da dadurch unter anderem vermehrt reaktive Sauerstoffspezies (= ROS) gebildet werden, die die tumoreigene DNA schwer beschädigen können. Im Maus bzw. Xenograft

Modell zeigte sich durch eine Behandlung mit Chloroquin eine deutliche Tumorregression und ein verlängertes Überleben (52).

Mausmodelle mit genetisch veränderten Mutanten Mäusen (= GEMM) stellen eine Möglichkeit dar, mehr über Krankheiten und ihre Vorgänge zu erfahren. Man kann durch gezielte somatische Mutationen Krankheitsvorgänge simulieren. Genau solche GEMM haben gezeigt, dass die Mutation von K-RAS in der Lage ist pankreatische intraepitheliale Läsionen in ausgewachsenen Mäusen hervorzurufen und, dass solche Mäuse spontan ein lokal invasives und metastasierendes Pankreaskarzinom entwickeln (4, 53).

1.6 Screening, Früherkennung und Prävention

1.6.1 Screening und Früherkennung des Pankreaskarzinoms

Die Idee des Screenings beim Pankreaskarzinom ist es, nicht-invasive Karzinomvorstufen rechtzeitig zu erkennen und in weiterer Folge frühzeitig therapieren zu können. Dieses Vorgehen könnte die Chance auf Heilung verbessern.

Ein anderer Ansatz ist, die Karzinome in einem frühen Stadium zu erkennen. Dies würde mit einer Reduktion der Karzinom - Spätstadien einhergehen und so potenziell die 5-Jahres Überlebensrate weiter erhöhen (33).

Nicht sinnvoll erscheint es ganze Populationen zu screenen, da das Lebenszeitrisko ein Pankreaskarzinom zu entwickeln mit 1,3% bis zum 70. Lebensjahr sehr gering ist (4).

Zur Zeit werden nur Patienten und Patientinnen gescreent, die eine positive Familienanamnese für das Pankreaskarzinom besitzen und so ein um bis zu 32-fach erhöhtes Risiko besitzen können, je nachdem welche und wie viele Verwandte betroffen sind/waren (54). Auch Personen mit bekannten genetischen Mutationen, die das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken erhöhen werden gescreent (siehe 1.2.1.2)(4).

Grundlage dieses Handelns sind die 2014 publizierten Empfehlungen des International Cancer of the Pancreas Screening Consortiums bezüglich Screening und Management von Patienten und Patientinnen mit erhöhtem Risiko für familiäre Pankreaskarzinome (55).

In diesen Empfehlungen heißt es, dass der endoskopische Ultraschall (= EUS), die Magnetresonanztomographie (= MRT) bzw. die Magnetresonanztomographie (= MRCP) als Screeninguntersuchungen verwendet werden sollen. Die Computertomographie (= CT) wird dahingegen als Screeninguntersuchung nicht empfohlen.

Kandidaten bzw. Kandidatinnen für solche Screeningverfahren sind Patienten und Patientinnen mit bekannten Mutationen, die das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken erhöhen (siehe 1.2.1) und Personen mit positiver familiärer Vorgeschichte. Allerdings konnte kein Konsens darüber gefunden werden, in welchen Intervallen diese Screeninguntersuchungen stattfinden sollen. Des Weiteren wird erwähnt, dass Screening und Patienten- bzw. Patientinnenmanagement in dafür spezialisierten Zentren, vorzugsweise innerhalb von Studien, stattfinden sollen (55).

1.6.2 Prävention

Die Prävention hat beim Pankreaskarzinom einen großen Stellenwert, bedingt durch die Tatsache, dass adäquates Screening im klinischen Alltag oftmals nicht oder nur eingeschränkt möglich ist. Im Wesentlichen gilt es die unter 1.2.2 erwähnten Risikofaktoren zu vermeiden. Wichtige Ansatzpunkte dabei sind Rauchprävention und Reduktion von Übergewicht. Allerdings muss erwähnt werden, dass bekannte Risikofaktoren nur etwa 25 - 33% aller Pankreaskarzinom-Fälle erklären können (56).

1.7 Klinik und Diagnostik des Pankreaskarzinoms

Im folgenden Kapitel soll eine kurze Darstellung über das klinische Erscheinungsbild eines Patienten bzw. einer Patientin mit einem Pankreaskarzinom gegeben werden und anschließend wird der diagnostische Aufarbeitungsprozess in seinen Grundzügen beschrieben.

1.7.1 Klinische Präsentation

Häufiges Leitsymptom des Pankreaskarzinoms ist der schmerzlose, obstruktiv bedingte Ikterus. Dieser ist dadurch bedingt, dass der intrapankreatisch verlaufende Teil des Ductus choledochus durch die Tumormasse komprimiert wird. Jenes Leitsymptom ist besonders für Tumore mit Ursprung im Caput pancreatis charakteristisch.

Weitere Erstmanifestationssymptome können unspezifische abdominelle Beschwerden, Rückenschmerzen, (ungewollter) Gewichtsverlust, Steatorrhö oder ein neu aufgetretener Diabetes mellitus sein. Des Weiteren kann der Tumor lokal den Dünndarm infiltrieren, was wiederum in einem hohen Ileus mit entsprechender, zum Teil, akuter Symptomatik resultieren kann. (1, 4).

1.7.2 Diagnostik und Staging des Pankreaskarzinoms

Oftmals wird das Pankreaskarzinom erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, da die oben beschriebenen Symptome sehr unspezifisch sind. Des Weiteren sind die in der Klinik routinemäßig verwendeten Tumormarker (CEA, CA 19-9) zu wenig sensitiv und zu unspezifisch, um sie in der Primärdiagnostik einsetzen zu können (4).

Anamnese und klinische Untersuchung

Als erstes sollte eine gründliche Anamnese und klinische Untersuchung des Patienten bzw. der Patientin stattfinden. Dabei muss besonders auf das Vorhandensein eines Ikterus geachtet werden und es sollte nach einem ungewollten Gewichtsverlust gefragt werden.

Auch unspezifische Verdauungsbeschwerden müssen erfragt werden, genauso wie die Symptome eines sich manifestierenden Diabetes.

Bei der Palpation des Abdomens kann möglicherweise das sogenannte Courvoisier Zeichen beobachtet werden. Dieses beinhaltet eine vergrößerte, allerdings schmerzlose, Gallenblase, die bei einem Patienten oder einer Patientin mit vorhandenem Ikterus unter dem Rippenbogen getastet werden kann. Jenes Zeichen scheint mit einer Spezifität zwischen 83 und 90% recht spezifisch für eine maligne Gallengangsobstruktion zu sein, allerdings ist die Sensitivität mit 26 bis 55% sehr gering (57). Dies wiederum bedeutet, dass ein Fehlen dieses Zeichens ein Pankreaskarzinom keineswegs ausschließt.

Routine Laboruntersuchungen in Kombination mit einer genauen Anamnese und klinischen Untersuchung können den Verdacht auf ein Pankreaskarzinom begründen, allerdings nicht beweisen (58).

Tumormarker

Das carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) ist der am weitesten verbreitete Biomarker in der Diagnostik des duktales Adenokarzinoms. Allerdings sind 5-10% aller Personen Lewis negativ, was wiederum bedeutet, dass bei ihnen nur wenig bzw. gar kein CA 19-9 messbar ist. CA 19-9 ist nicht dafür geeignet asymptomatische Personen zu screenen, da dafür die Sensitivität und Spezifität zu gering ist. Kim et al. fanden für das Screening einer gesunden Population einen positiv prädiktiven Vorhersagewert (= PPV) von 0,9% (59).

CA 19-9 kann allerdings hilfreich sein, um den Therapieverlauf von Patienten und Patientinnen mit einem manifesten Pankreaskarzinom zu überwachen (60). Dabei deuten CA 19-9 Werte im dreistelligen Bereich (U/ml) darauf hin, dass eine fortgeschrittene Erkrankung vorliegt während ein Absinken des CA 19-9 nach der Therapieeinleitung ein gutes Therapieansprechen bedeuten kann (4).

Luo et al. konnten zeigen, dass bei Lewis negativen Personen, bei denen das Therapiemonitoring nicht mittels CA 19-9 stattfinden kann, die Biomarker carcinoembryonales Antigen (= CEA) und cancer antigen 125 (= CA125) mögliche Alternativen zum CA 19-9 darstellen könnten. Beim Lewis System handelt es sich um ein

Blutgruppensystem wobei beim Fehlen der Lewis Substanz a (= Le-a) kein CA 19-9 gebildet werden kann (61).

Poruk et al. haben die beiden Tumormarker CA 19-9 und CEA bezüglich Spezifität und Sensitivität überprüft. Dabei ging es darum, inwiefern die beiden Marker maligne und benigne Pankreasläsionen voneinander unterscheiden können. Für CA 19-9 fanden sie bei einem oberen Cut-Off-Wert (= oberer Grenzwert) von 37U/ml eine Sensitivität und Spezifität von ca. 80%. Im Vergleich dazu hatte das CEA eine Sensitivität von ca. 45% und eine Spezifität von ca. 85% bei einem oberen Cut-Off-Wert von 5ng/ml (60).

Computertomographie

Jeder Patient und jede Patientin mit einem Pankreaskarzinom sollte eine kontrastmittelverstärkte Computertomographie (= CT) Aufnahme des Abdomens und des Beckens erhalten, um das Vorhandensein und den Fortschritt der Erkrankung zu evaluieren (62).

Im Zuge dessen muss die Tumorgöße und das eventuelle Vorhandensein von arteriellen und venösen Blutgefäßbrüchen berücksichtigt und erkannt werden. Im speziellen müssen der Truncus coeliacus, die Arteria mesenterica superior, die Vena portae, die Vena lienalis und andere große Gefäße evaluiert werden. Das heißt, dass die CT Aufnahme eine früharterielle, eine pankreatische und eine venöse Phasendarstellung beinhalten sollte (4).

Kleine Leber- oder peritoneale Metastasen können allerdings durch eine alleinige Abklärung mittel CT übersehen werden. Die CT weist allerdings einen sehr guten negativen Vorhersagewert auf, wenn es um die Evaluierung der Gefäßbeteiligung geht und einen guten negativen Vorhersagewert bezüglich der Resektabilität (63).

Magnetresonanztomographie

Zur Evaluierung von Gefäßbrüchen kann ebenso eine Magnetresonanztomographie (= MRT) Untersuchung eingesetzt werden. Allerdings zeigt sich diesbezüglich keine Überlegenheit im Vergleich zur CT (64).

Aufgrund des größeren Weichteilkontrasts der MRT gegenüber der CT kann die MRT eingesetzt werden, wenn die CT lediglich unklare Befunde liefert. Dies kann z.B. bei sehr

kleinen Tumoren der Fall sein, oder wenn eine fragliche Metastasierung des Tumors in die Leber im Raum steht (65).

Ein weiteres Verfahren für die Bildgebung des Pankreas, bzw. von dessen Gangsystem, stellt die Magnetresonanztomographie-cholangio-pankreatikographie (= MRCP) dar. Neben dem pankreatischen Gangsystem wird mit diesem Verfahren auch das biliäre Gangsystem dargestellt. Bei der MRCP handelt es sich im Vergleich zur endoskopisch-retrograden-cholangio-pankreatikographie (= ERCP) um ein nicht invasives Verfahren, das selbst kleine Tumormassen darstellen kann, die eine Gangobstruktion nur minimal andeuten (65).

Endoskopischer Ultraschall

Der endoskopische Ultraschall (= EUS) wird bei der Diagnostik des Pankreaskarzinoms häufig eingesetzt. Seit seiner Einführung in den 1990er Jahren, hat sich der EUS als sichere Methode bewährt und darüber hinaus hat er in weiten Teilen die ERCP, als invasives Verfahren, abgelöst. Dies wird durch eine höhere Erfolgsrate und einer geringeren Anzahl an postprozeduralen Komplikationen begründet (65).

Die große Stärke des EUS liegt darin, dass mittels Feinnadelaspiration (= EUS-FNA) direkt Gewebeprobe entnommen werden und Lymphknoten auf Metastasen untersucht werden können. Als Folge dessen kann über die EUS-FNA die definitive Diagnose mit Hilfe des Pathologen oder der Pathologin gestellt werden.

Des Weiteren bietet der EUS eine hervorragende Auflösung des Pankreas und der umliegenden Strukturen (1, 4).

Puli et al. beschreiben in ihrer Meta-Analyse eine Sensitivität der EUS-FNA, um die Ätiologie von einem soliden Pankreastumor richtig vorherzusagen, von 86,8% und eine Spezifität von 95,8% (66).

Nawaz et al. konnten zeigen, dass das Erkennen von metastatischen Lymphknoten mit einer Sensitivität von 69% und einer Spezifität 81% mittels endoskopischem Ultraschall nicht zufriedenstellend gelingt. Allerdings ist er hilfreich beim Erkennen von

Gefäßinvasionen (Sensitivität 85%; Spezifität 91%) und um das Resektionsausmaß vorherzusagen zu können (Sensitivität 90%; Spezifität 86%) (67).

Auf die Mortalitätsrate einer Operation, die nach der EUS-FNA stattfindet, hat die Feinnadelaspiration keine negative Auswirkung (68).

1.8 Therapeutische Ansätze beim Pankreaskarzinom

Da sich die vorliegende Arbeit mit Patienten und Patientinnen befasst, die sich im potenziell kurativen Therapiesetting befanden, liegt der Fokus der hier erläuterten Informationen auf Vorgehensweisen im kurativen Setting.

1.8.1 Operative Herangehensweise

Die chirurgische Resektion stellt momentan die einzige Möglichkeit für die kurative Behandlung der frühen Stadien des Pankreaskarzinoms dar. Nur durch Chemo- oder Strahlentherapie alleine lässt sich keine Heilung erzielen (69).

Die Unterlegenheit der Radiochemotherapie gegenüber der chirurgischen Therapie bei als resektabel eingestuften Tumoren wurde in einer randomisierten Studie von Doi et al. bestätigt (70). Allerdings sind nur etwa 15-20% der Patienten und Patientinnen bei Diagnosestellung operabel (1, 71).

Die Pankreaschirurgie stellt ein Gebiet der Viszeralchirurgie dar, welches nur in dafür spezialisierten Zentren mit hoher Patientenfrequenz ausgeübt werden sollte. Diese Aussage wird unter anderem durch die Analyse von van Heek et al. bestätigt, in welcher gezeigt wird, dass in niederländischen Krankenhäusern mit niedriger Patientenfrequenz (= weniger als 5 Pankreasresektionen pro Jahr) die Mortalität zwischen 13,8% und 16,5% lag. Dahingegen zeigte sich in Zentren mit höherer Frequenz (mehr als 24 Pankreasresektionen pro Jahr) eine Mortalität zwischen 0% und 3,5% (72).

Kriterien der Resektabilität...

...von Seiten des Patienten oder der Patientin

Die demographische Entwicklung lässt erahnen, dass die Bevölkerung in den kommenden Jahrzehnten immer älter werden wird. Dadurch wird auch die Anzahl von Patienten und Patientinnen im fortgeschrittenen Alter (>75 Jahren) ansteigen. Das rein chronologische Alter scheint keine Kontraindikation für operative Eingriffe zu sein, da das Outcome mit dem von jüngeren Patienten und Patientinnen vergleichbar ist (73).

Patienten und Patientinnen, die an kardiovaskulären Erkrankungen leiden, besitzen allerdings ein erhöhtes Risiko, perioperative Komplikationen zu erleiden. Dies trifft ebenso auf Patienten und Patientinnen zu, die an chronisch respiratorischen Erkrankungen oder an einer Leberzirrhose leiden. Deshalb soll die Indikation zur operativen Sanierung erst nach genauer präoperativer Abklärung und interdisziplinärer Absprache erfolgen. Insbesondere ist auch auf den Wunsch des Patienten oder der Patientin Rücksicht zu nehmen (74).

...von Seiten des Tumors

Infiltration arterieller Gefäße

Wenn der Tumor bereits die Arteria mesenterica superior oder den Truncus coeliacus umhüllt hat (=Encasement), kann eine erweiterte R0 Resektion (siehe Tabelle 5) versucht werden. Allerdings besitzen ebenjene Patienten und Patientinnen eine erhöhte perioperative Morbidität und Mortalität (75). Auch das Gesamtüberleben wird dadurch nicht verbessert (76).

Die NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines beschäftigen sich unter anderem mit der Frage bis zu welchem Grad des Encasements, eine Resektion dennoch sinnvoll erscheint. Laut den Empfehlungen, welche weitgehend auf Expertenkonsensus beruhen und nicht evidenzbasiert sind, wird ein Tumor als nicht resektabel eingeschätzt, wenn die Arteria mesenterica superior und/oder der Truncus coeliacus um mehr als 180° vom Tumor umscheidet sind/ist. Ebenso wenig ist bei Infiltration der erwähnten Gefäße durch den Tumor eine Resektion indiziert (77).

Infiltration venöser Gefäße

Das postoperative Überleben ist nach der Resektion von venösen Gefäßinvasionen besser als nach der Resektion von arteriellen Invasionen (78).

Riediger et al. verglichen unter anderem Morbidität und Langzeitüberleben von Patienten und Patientinnen, bei denen eine mesenterico-portale Venenresektion durchgeführt wurde, mit Patienten und Patientinnen bei denen dies nicht notwendig war. Sie fanden heraus, dass beide Parameter in den Gruppen ähnlich waren und sich kaum unterschieden (79).

Chirurgische Resektionsarten

Partielle Duodenopankreatektomie

Für Tumoren des Pankreaskopfes existieren prinzipiell zwei verschiedene Herangehensweisen. Einerseits die klassische Whipple Operation (= CW), welche Anfang des 20. Jahrhunderts von Kausch entwickelt (80) und später von Whipple perfektioniert (81) wurde und andererseits die pyloruserhaltende Whipple Operation (= PPW), welche wiederum im Jahre 1944 von Watson beschrieben wurde (82).

Im Zuge der Durchführung einer klassischen Whipple Operation wird eine en-bloc Resektion der Gallenblase, des Ductus choledochus, des Duodenum, des Caput pancreatis und des distalen Magenanteils durchgeführt. Ebenso werden die regionalen Lymphknoten mitreseziert.

Komplikationen, die nach dieser Operation entstehen können, sind unter anderem ein Früh- bzw. Spät Dumping Syndrom, postoperativer Gewichtsverlust und postoperativer Reflux (83).

Die schematische Darstellung des Endergebnisses nach einer CW wird in Abbildung 6 dargestellt.

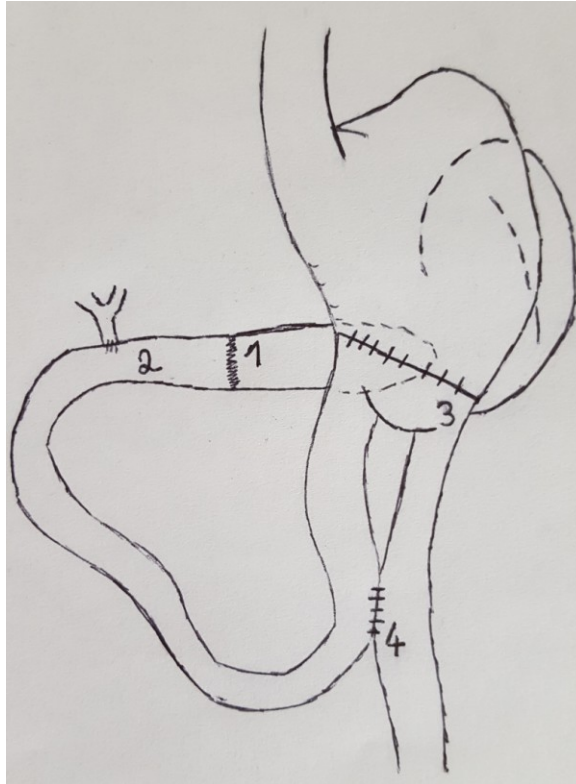


Abbildung 6: Endergebnis nach einer klassischen Whipple Operation
Selbsterstellte schematische Darstellung

Bei der klassischen Whipple Operation werden vier Anastomosen angefertigt (siehe Abbildung 6):

1. Pankreatico-jejunale End-zu-End Anastomose
2. Biliodigestive End-zu-Seit Anastomose
3. Gastro-jejunale End-zu-Seit Anastomose
4. Braun'sche Fußpunktanastomose

Im Gegensatz zur CW wird bei der pyloruserhaltenden Variante der distale Magenanteil, inklusive Pylorus, nicht reseziert, um eine bestmögliche, physiologische gastrointestinale Passage zu erhalten. Allerdings kann es bei dieser Variante zu einer verzögerten Magenentleerung (= DGE, delayed gastric emptying) kommen. Ein Vorteil der PPW gegenüber der CW Methode ist, dass die Operationsdauer kürzer ist und es während der Resektion zu geringeren Blutverlusten kommt, was sich postoperativ in einem geringeren Verbrauch an Blutkonserven widerspiegelt (83).

Das schematische Endergebnis nach einer PPW Operation ist in Abbildung 7 dargestellt.

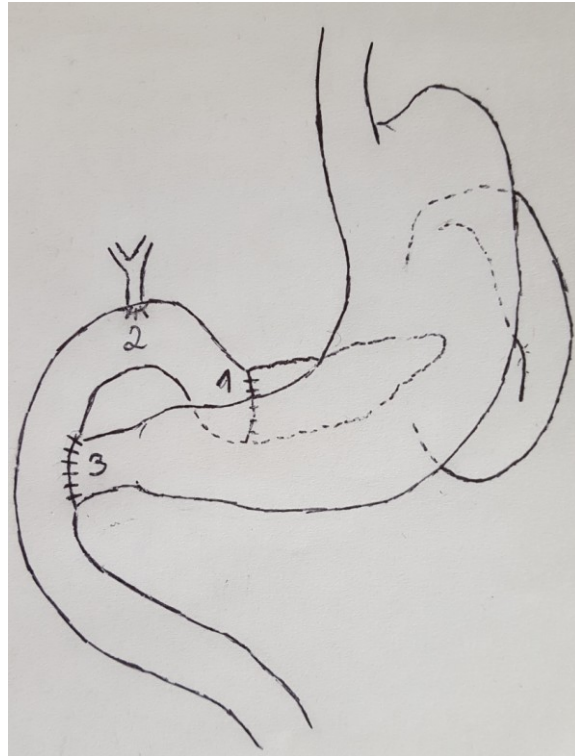


Abbildung 7: Endergebnis nach einer pylorus-sparenden Whipple Operation
Selbsterstellte schematische Darstellung

Bei der PPW Operation werden im Gegensatz zur CW Operation lediglich 3 Anastomosen angefertigt, nämlich folgende:

1. Pankreatico-jejunale End-zu-End Anastomose
2. Biliodigestive End-zu-Seit Anastomose
3. Gastro-jejunale End-zu-Seit Anastomose

Zwar hat die Weiterentwicklung der oben erwähnten operativen Verfahren zu einer Reduktion der postoperativen Mortalität auf weniger als 5% in spezialisierten Zentren geführt, allerdings bleibt die Morbidität der Patienten und Patientinnen dennoch hoch (83).

Pankreaslinksresektion

Die Pankreaslinksresektion wird für Tumoren des Pankreascorpus oder der Cauda pancreatis angewandt und wird häufig kombiniert mit einer Splenektomie durchgeführt (84). Besonders geachtet werden soll darauf, dass kein Leck des durchtrennten Ausführungsganges des Pankreas entsteht (85).

Totale Duodenopankreatektomie

Bei der Totalen Duodenopankreatektomie handelt es sich um eine vergleichsweise selten durchgeführte Operation. Im Zuge der Durchführung werden das gesamte Pankreas, das Duodenum, die Gallenblase samt Ductus choledochus, der distale Magenanteil, lokoregionäre Lymphknoten und fakultativ auch die Milz entfernt (84).

Sie kommt dann zur Anwendung, wenn der vorliegende Tumor die gesamte Längsausdehnung des Pankreas einnimmt oder zentral im Pankreas liegt. Als Folge der Operation erleidet der Patient oder die Patientin eine komplette endokrine und exokrine Pankreasinsuffizienz (4).

1.8.2 Medikamentöse Therapie im adjuvanten Setting

Die adjuvante, medikamentöse Therapie ist die Standardbehandlungsmethode nach der operativen Behandlung eines Pankreastumors. In diesem Kapitel liegt der Fokus auf der medikamentösen Therapie im potenziell kurativen Setting, d.h. im adjuvanten Setting.

An dieser Stelle soll vorweggenommen werden, dass der aktuelle Therapiestandard nach der operativen Versorgung, die Kombination aus den beiden Substanzen Gemcitabine und Capecitabine ist, basierend auf den Daten aus der ESPAC-4 Studie, welche im Folgenden noch besprochen wird (86).

CONKO-001

In der CONKO-001-Studie, einer multizentrischen, multinationalen, Phase 3 Studie, durchgeführt von Oettle et al., wurde der Stellenwert der Gemcitabine basierten Therapie bezüglich ihres Effekts auf das Überleben von Patienten und Patientinnen untersucht, die sich primär im kurativen Setting befanden, d.h. Patienten und Patientinnen nach makroskopisch kompletter Entfernung des Tumors.

Dazu wurden die Teilnehmer und Teilnehmerinnen in 2 Gruppen randomisiert. Der einen Gruppe ließ man eine sechs Monate dauernde Therapie mit Gemcitabine zukommen, die andere Gruppe wurde observiert.

Das mediane krankheitsfreie Überleben betrug in der Gemcitabine Gruppe 13,4 Monate (95% CI: 11,6 - 15,3). In der Beobachtungsgruppe waren es dagegen 6,7 Monate (95% CI: 6,0 - 7,5). Des Weiteren untersuchten sie das 5 Jahres Überleben und erreichten in der Gemcitabine Gruppe 20,7% (95% CI: 14,7% - 26,6%) und in der Beobachtungsgruppe 10,4% (95% CI: 5,9% - 15,0%)

Daraus wurde der Schluss gezogen, dass Patienten und Patientinnen nach vollständiger operativer Entfernung des Tumors eine adjuvante Therapie mit Gemcitabine erhalten sollen (87).

ESPAC-3

Bei der ESPAC 3 Studie handelte es sich um eine multizentrische, multinationale, randomisiert-kontrolliert-klinische (= RCT), Phase 3 Studie.

Zweck der ESPAC 3 Studie war es herauszufinden, ob eine Therapie mit 5-Fluorouracil (= 5-FU) oder Gemcitabine sich im adjuvanten Setting besser erweist, im Hinblick auf das Gesamtüberleben.

Die beiden Substanzen unterschieden sich nicht wesentlich im Hinblick auf das mediane Überleben (23,0 Monate [95% CI: 21,1 - 25,0] für 5-FU; 23,6 Monate [95% CI: 21,4 - 26,4] für Gemcitabine). Bezüglich des progressionsfreien Überlebens wurde kein signifikanter Unterschied gefunden. Gemcitabine erwies sich allerdings günstiger im Nebenwirkungsprofil als 5-Fluorouracil (88).

CONKO-005

Die multizentrische CONKO 005 Studie trat an, um herauszufinden, ob eine Therapie mit Gemcitabine plus Erlotinib (= EGFR Tyrosinkinase Inhibitor) im Vergleich zur Gemcitabine Monotherapie einen Benefit bezüglich des progressionsfreien Überlebens (= DFS) bringt. Dabei fand sich allerdings keine Verbesserung des DFS durch die Kombinationstherapie (Gemcitabine: 11,6 Monate, Gemcitabine + Erlotinib: 11,6 Monate; HR 0,89; 95% CI: 0,72 - 1,10).

Auch auf das Gesamtüberleben (= OS) ließ sich keine positive Verbesserung feststellen (Gemcitabine: 26,5 Monate, Gemcitabine + Erlotinib: 24,6 Monate; HR: 0,9; 95% CI: 0,71 - 1,15) (89).

JASPAC 01

Die japanische JASPAC 01 Studie war darauf ausgelegt zu zeigen, dass die Substanz S1 im Vergleich zu Gemcitabine nicht unterlegen ist was das Gesamtüberleben betrifft.

Dafür wurden 385 Teilnehmer und Teilnehmerinnen 1:1 in 2 Gruppen randomisiert.

In der per-protocol Analyse zeigte sich ein 5 Jahres Überleben für die Gemcitabine Gruppe von 24,4% und in der S1 Gruppe von 44,1%.

Die Hazard ratio (= HR) für die Mortalität bei S1 war 0,57 (95% CI: 0,44 - 0,72; $p_{\text{non-inferiority}} < 0,0001$; $p < 0,0001$ for superiority).

Aus diesen Ergebnissen wurde geschlossen, dass S1 der neue Therapiestandard im adjuvanten Setting bei japanischen Patienten und Patientinnen sein soll. Allerdings merkten die Autoren ebenso an, dass diese Ergebnisse bei nicht-Asiaten und nicht-Asiatinnen erst überprüft werden müssen.

Diese Ergebnisse können nicht 1:1 auf die europäische Bevölkerung umgemünzt werden, schon allein aufgrund der Tatsache, dass bei der japanischen Bevölkerung S1 anders metabolisiert wird als bei Europäern und Europäerinnen (90).

Nachdem Cunningham et al. 2009 gezeigt hatten, dass im metastasierten, d.h. palliativen, Setting die Kombination von Gemcitabine + Capecitabine sich signifikant besser auf das Gesamtüberleben auswirkt als Gemcitabine alleine, untersuchten Neoptolemos et al in der ESPAC-4 Studie diese Medikamentenkombination im adjuvanten Therapiesetting (86, 91).

ESPAC-4

Bei dieser multizentrischen, randomisierten Phase 3 Studie wurde die vorhin erwähnte Kombination von Gemcitabine und Capecitabine mit einer Gemcitabine Monotherapie, hinsichtlich ihrer Effizienz und Sicherheit, verglichen.

Das mediane Gesamtüberleben betrug in der Gemcitabine + Capecitabine Gruppe 28,0 Monate (95% CI: 23,5 - 31,5).

Im Gegensatz dazu betrug das mediane Gesamtüberleben der Gruppe, die die Gemcitabine Monotherapie erhalten hatte 25,5 Monate (95% CI: 22,7 - 27,9).

Die Kaplan-Meier Kurve bezüglich des medianen Gesamtüberlebens der beiden Gruppen ist in Abbildung 8 dargestellt.

Im gleichen Atemzug muss allerdings erwähnt werden, dass es in der Kombinationsgruppe mehr Grad 3 -4 Nebenwirkungen gegeben hat, als in der Monotherapie-Gruppe.

Dennoch konnte aus der Studie der Schluss gezogen werden, dass die Kombination von Gemcitabine und Capecitabine der neue und aktuell gültige Standard in der medikamentösen Therapie des resezierten Pankreaskarzinoms sein soll (86).

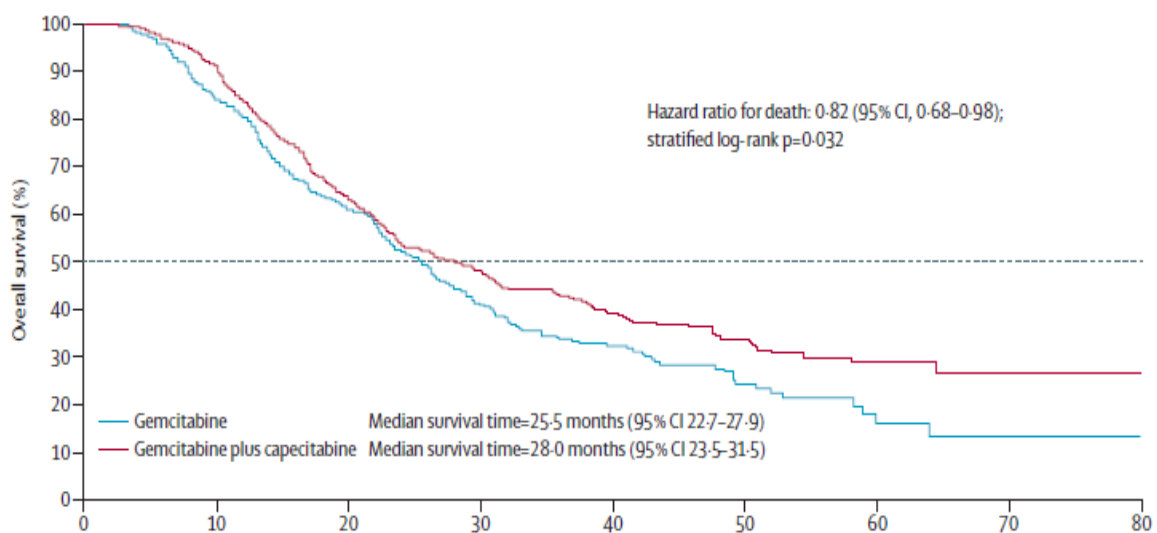


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve der beiden Therapiegruppen der ESPAC-4 Studie (86)

1.8.3 Stellenwert der Strahlentherapie im adjuvanten Setting

Der Effekt der Strahlentherapie im adjuvanten Therapiesetting war unklar bis im Jahre 2001 die ESPAC-1 Studie publiziert worden war (92). 2004 wurden die endgültigen Daten präsentiert (93).

Die ESPAC-1 Studie war folgendermaßen designt: Insgesamt 289 Patienten und Patientinnen wurden postoperativ in 4 Gruppen aufgeteilt.

- Gruppe 1: 73 Personen, die eine Chemoradiotherapie erhalten haben.
(20 Gray über 2 Wochen gemeinsam mit 5-Fluorouracil [= 5-FU])
- Gruppe 2: 75 Personen, die eine alleinige Chemotherapie erhalten haben.
(5-FU plus Leucovorin [= LV] in 28 tägigen Zyklen über 6 Monate)
- Gruppe 3: 72 Personen, die sowohl eine Chemotherapie, als auch eine Chemoradiotherapie erhielten.
- Gruppe 4: 69 Personen, die keine der oben genannten Therapien erhielten und lediglich observiert wurden.

Die geschätzten 5-Jahres Überlebensraten betragen bei den Personen, die eine Chemoradiotherapie erhalten hatten 10% und 20% bei jenen, denen keine Chemoradiotherapie verabreicht worden war ($p = 0,05$). Des Weiteren betrug das mediane Gesamtüberleben bei denjenigen, die eine Chemoradiotherapie erhalten hatten 15,9 Monate (95% CI: 13,7 - 19,9) und bei den Personen, die keine Chemoradiotherapie erhalten hatten 17,9 Monate (95% CI: 14,8 - 23,6). Die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 9 dargestellt (93).

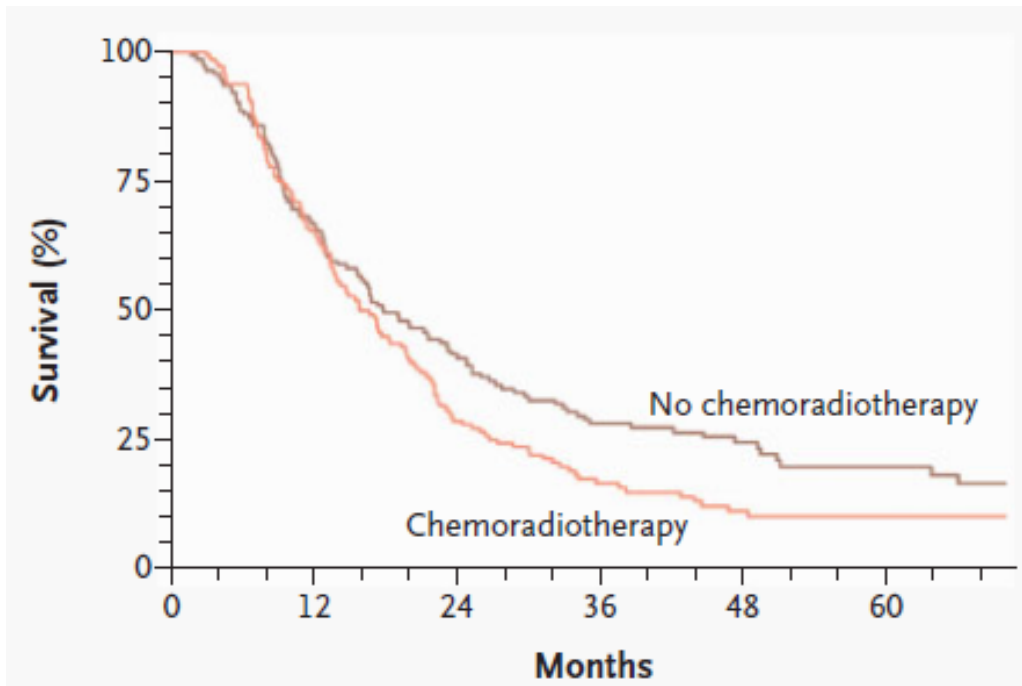


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve, die das Überleben in Abhängigkeit der Verabreichung einer Chemoradiotherapie darstellt (93)

In Abbildung 10 ist dargestellt, dass diejenigen Personen, die eine Chemotherapie erhalten hatten, ein geschätztes 5-Jahres Überleben von 21% und diejenigen, die keine Chemotherapie erhalten hatten ein 5-Jahres Überleben von 8% erreichten ($p = 0,009$). Ebenso ist dargestellt, dass das mediane Überleben bei den Personen mit Chemotherapie 20,1 Monate (95% CI: 16,5 - 22,7) und bei denjenigen ohne Chemotherapie 15,5 Monate (13,0 - 17,7) Monate betrug.

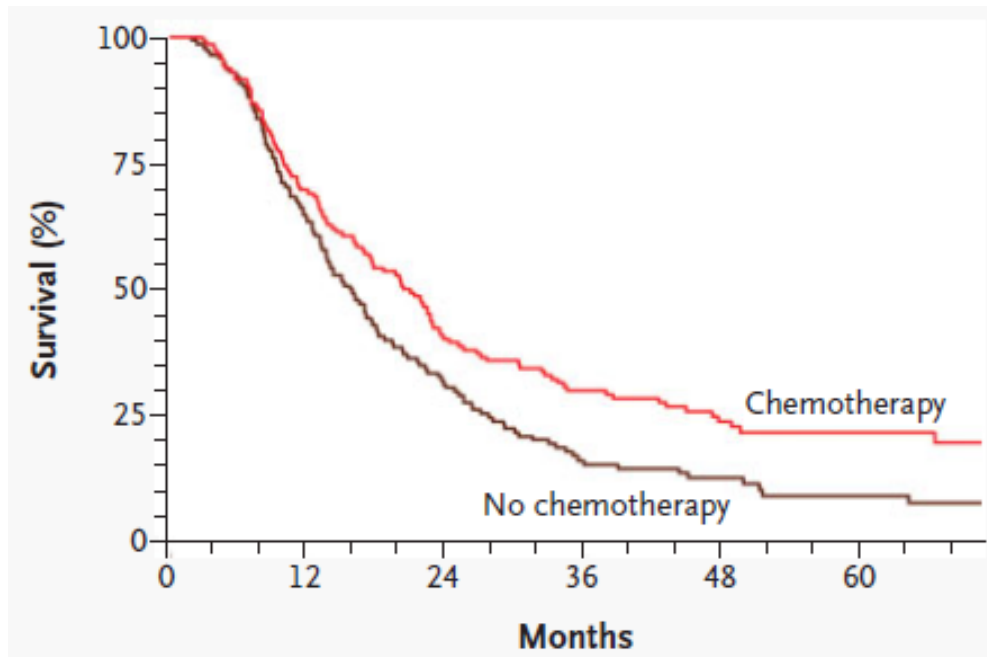


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve, die das Überleben in Abhängigkeit der Verabreichung einer Chemotherapie darstellt (93)

Aus diesen Ergebnissen wurde der Schluss gezogen, dass die adjuvante Chemotherapie einen positiven Effekt auf das Überleben von Patienten und Patientinnen hat. Im Gegensatz dazu hatte die adjuvante Chemoradiotherapie sogar einen negativen Effekt auf das Überleben (93).

1.9 Prognostische Einflussfaktoren

Auch nach operativer Versorgung des Pankreaskarzinoms ist die Prognose schlecht. Bei Patienten bzw. Patientinnen, die mit kurativer Intention operiert wurden, beträgt das mediane Überleben 10 - 24 Monate (28).

Tabelle 4 gibt Auskunft über das stadienabhängige Überleben.

Stadium	Medianes Überleben	2-Jahres Überleben	5-Jahres Überleben
I + II + III, operabel	12 - 24 Monate	20 - 70%	10 - 25%
III, inoperabel	7 - 16 Monate	25%	
IV	3 - 11 Monate	5 - 20%	

Tabelle 4: Tabellarische Darstellung des stadienabhängigen Überlebens; selbsterstellte Darstellung mit Anlehnung an folgende Quelle: Dieing et al. (28)

Die derzeit bekannten Prognosefaktoren setzen sich zusammen aus makro- und histopathologischen, sowie dem laborchemischen Faktor CA 19-9.

1.9.1 Histologische Prognosefaktoren

Zu den histologischen Prognosefaktoren zählen Folgende:

- Lymphknotenstatus (= N)
- Tumordifferenzierung (= Grading)
- Tumorgröße
- positive Resektionsränder

Dass der Lymphknotenstatus und der Status der Resektionsränder wichtige unabhängige Prognosefaktoren sind, wurde sowohl in der ESPAC-3 (88), als auch in der ESPAC-4 Studie (86) bestätigt.

Sierzega et al. bestätigten in ihrer Analyse, dass ein positiver Lymphknotenstatus (= N1), moderate oder niedrige Tumordifferenzierung (= G2, G3) und positive Resektionsränder

(= R1, R2) unabhängige, negativ prognostische Faktoren sind. Ebenso konnten sie zeigen, dass das Lymphknoten Verhältnis, also das Verhältnis zwischen positiven Lymphknoten und allen untersuchten Lymphknoten, bei Patienten und Patientinnen mit N1 Status mit einem schlechteren Überleben korreliert (94).

Resektionsränder

Es lassen sich verschiedene Stufen der Vollständigkeit der operativen Tumorentfernung beschreiben. Zum besseren Verständnis werden hier die drei Haupt-Resektionsausmaße erwähnt und in Tabelle 5 dargestellt.

Residueller Tumor	
R0	Makroskopisch und mikroskopisch kein residueller Tumor
R1	Mikroskopisch residueller Tumor
R2	Makroskopisch residueller Tumor

Tabelle 5: Einteilung nach dem residuellen Tumoranteil postoperativ; selbsterstellte tabellarische Darstellung in Anlehnung an folgende Quelle: Dieing et al. (28)

Allerdings herrscht eine Uneinigkeit über die Definition des R1 Resektionsrandes beim Pankreaskarzinom. Die große Mehrzahl der amerikanischen Pathologen versteht unter einer R1 Resektion, dass sich Tumorzellen unmittelbar am Resektionsrand befinden. In Europa wiederum gilt, dass man bereits von einer R1 Resektion spricht, wenn Tumorzellen sich weniger als einen Millimeter vom Resektionsrand entfernt befinden (95).

Die Royal College of Pathologists (= europäische Gesellschaft mit Hauptsitz in London) empfiehlt eine inkomplette Resektion dann R1 zu nennen, wenn sich im Abstand von weniger als einem Millimeter vom Resektionsrand Lymphknotenmetastasen, Lymphgefäß- oder perineurale Invasionen finden lassen (95). Eine suffiziente evidenzbasierte Erklärung hierfür lässt sich nicht finden.

Auch innerhalb von Studien lassen sich verschiedene Definition bezüglich der "R1-Resektion" finden. So verwenden z.B. die ESPAC-4 Studie (86) und die CONKO-001 Studie (87) unterschiedliche Definitionen.

Eine im Jahre 2009 publizierte Studie von Campbell et al. untersuchte ebenjene Problematik. Dabei wurde das Gesamtüberleben von Patienten und Patientinnen, bei denen im Resektat Tumorzellen direkt am Resektionsrand gefunden wurden, verglichen mit Patienten und Patientinnen, bei welchen die Tumorzellen im Resektat weniger als einen Millimeter vom Resektionsrand entfernt gefunden wurden. Es fand sich beim Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied ($p = 0,102$). Auf diesen Ergebnissen basierend, schlossen sie, dass, egal ob die Tumorzellen unmittelbar am Resektionsrand zu finden sind, oder weniger als einen Millimeter davon entfernt, beide Varianten als inkomplette Exzisionen anzusehen sind (96).

1.9.2 CA 19-9 als Prognosefaktor

CA 19-9 stellt den am häufigsten in der klinischen Routine erhobenen und den am besten untersuchten Prognoseparameter dar (97). Gleichzeitig ist CA 19-9 auch der am einfachsten zu verwendende Parameter. Im optimalen klinische Szenario sinkt das CA 19-9 einen Monat postoperativ auf Normwerte ab (10).

Für diejenigen Patienten und Patientinnen, die Lewis negativ sind und somit kein bzw. wenig CA 19-9 produzieren können, könnten die beiden Faktoren CEA und CA125 für die Nachsorge eingesetzt werden. Luo et al. konnten zeigen, dass diese beiden Parameter mit der Tumormasse und dem Therapieansprechen korrelieren (61).

Hata et al. fanden heraus, dass ein erhöhtes postoperatives CA 19-9 ($CA\ 19-9 > 37\ U/ml$) ein unabhängiger, negativ prognostischer Faktor ist. Ebenso waren postoperativ erhöhte Werte assoziiert mit positiven Resektionsrändern und Leber- oder Peritonealmetastasen (98).

Turrini et al. konnten zeigen, dass Patienten und Patientinnen, die präoperativ erhöhte CA 19-9 Werte zeigten und bei denen postoperativ das CA 19-9 auf Normwerte absank, ein vergleichbares Überleben hatten, wie Patienten und Patientinnen, die präoperativ normale CA 19-9 Werte besaßen (99). Daraus lässt sich schließen, dass postoperativ erhobene CA 19-9 Werte prognostisch aussagekräftiger sind, als präoperativ erhobene Werte (99). Diese Aussage bekräftigt auch die Untersuchung von Kondo et al. (100).

1.10 Ziel dieser Studie

Das Ziel dieser Studie ist es anhand von retrospektiv erhobenen Daten von 162 Patienten und Patientinnen mit Pankreaskarzinom herauszufinden, ob es histologische und/oder therapiebezogene Parameter gibt, die eine Prognoseeinschätzung für die Patienten und Patientinnen im adjuvanten Therapiesetting zulassen. Dabei liegt das Hauptaugenmerk dieser Arbeit auf der Beziehung zwischen dem Resektionsausmaß (R0, R1 und R2) und dem Gesamtüberleben der Patienten und Patientinnen. Die Arbeitshypothese lautet: Patienten und Patientinnen, bei denen eine R0 Resektion erzielt wurde, weisen ein längeres Gesamtüberleben auf als Patienten und Patientinnen mit R1 oder R2 Resektion.

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf Patienten und Patientinnen, die mit potenziell kurativer Absicht behandelt worden sind. Dies impliziert, dass es sich um eine Analyse von Patienten und Patientinnen handelt, die sich im adjuvanten Therapiesetting befanden und, dass sich die untersuchten Personen vor der medikamentösen Therapieeinleitung einer Operation unterzogen hatten.

2 Material und Methoden

2.1 Patientendaten

Die hier gezeigte retrospektive Studie analysiert 162 Patienten und Patientinnen, die an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind und in kurativer Absicht innerhalb des Zeitraumes 2004 bis 2017 an der Universitätsklinik für Chirurgie operiert wurden und anschließend an der Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Onkologie, nachbehandelt wurden.

2.2 Statistische Auswertung

2.2.1 Verwendete Computersoftware

- IBM SPSS Statistics (Armonk, New York, USA, <http://www.ibm.com>)
- Stata (Texas, USA, Windows Version 14.0, www.stata.com)

2.2.2 Statistische Methoden

In der deskriptiven Statistik werden die analysierten Parameter der Kohorte nach deren Häufigkeit, absolut und relativ, dargestellt. Wenn Parameter nicht vollständig retrospektiv erfasst werden konnten, so wurde diese Anzahl der fehlenden Daten unter "Fehlend" gekennzeichnet und dargestellt.

In Tabelle 6 sind die Variablen "Geschlecht", "Tumortyp", "Tumorstadium" und "Karnofsky Index" dargestellt. Der Parameter "Tumortyp" wurde mittels histopathologischen Befunden eruiert. Die Parameter "Tumorstadium" und "Karnofsky Index" wurden aus onkologischen Arztbriefen und/oder histopathologischen Befunden entnommen.

Die Darstellung der Altersverteilung der Kohorte wurde mittels Box Plot und tabellarischer Darstellung realisiert (siehe Abbildung 11 und Tabelle 7), wobei deren Mittelwert, der Median, die Standardabweichung, das Minimum, das Maximum und die 25%- und 75% Perzentile angegeben wurde.

Die deskriptiven Daten zu histopathologischen Parametern, welche mittels histopathologischen Befunden eruiert wurden, werden in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 9 zeigt Daten zur Größe der Pankreaskarzinome, wobei der Mittelwert, der Median, die Standardabweichung, das Minimum, das Maximum und die 25%- und 75% Perzentile angegeben wurde.

Therapie- und rezidivbezogene Daten wurden aus histopathologischen und radiologischen Befunden sowie aus onkologischen und chirurgischen Arztbriefen eruiert. Um Daten zur Ermittlung des bildgebenden Rezidivs zu gewinnen, wurden sowohl radiologische Befunde, als auch onkologische Arztbriefe herangezogen.

Jene Daten wurden in Tabelle 10 und 11 bildlich dargestellt.

Daten zur Ermittlung des biochemischen Rezidivs wurden aus Laborbefunden und onkologischen Arztbriefen exzerpiert. Die Darstellung von diesen erfolgt in Tabelle 12 und 13.

Daten zum Karnofsky Index wurden aus onkologischen Arztbriefen entnommen. Dabei wurde jeweils der Wert beim ersten Besuch in der onkologischen Ambulanz zur Analyse herangezogen.

Die Kaplan-Meier-Kurven dienen der Darstellung des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von verschiedenen, untersuchten Variablen. Dabei wurde die Überlebenszeit in Monaten, gemeinsam mit dem Status "verstorben" oder "nicht verstorben" in Beziehung zu diversen histopathologischen, therapiebezogenen und personenbezogenen Parametern (Alter, Geschlecht) gesetzt und anschließend graphisch dargestellt.

Mittels des Log-Rank-Tests lässt sich eruieren, ob zwei Gruppen, deren Gesamtüberleben miteinander verglichen wurde, sich statistisch signifikant voneinander unterscheiden oder nicht. Bei einem signifikanten Unterschied unterschreitet der p-Wert das vorher festgelegte Signifikanzniveau von $\alpha < 0,05$.

Sowohl die univariaten, als auch die multivariaten Cox-Analysen dienen der Ermittlung von Risikofaktoren. Bei beiden wurden ein statistisches Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ definiert. Als unabhängig wurden Parameter deklariert, die in der multivariaten Analyse einen p-Wert erreichten, der kleiner als das vordefinierte Signifikanzniveau ($\alpha = 0,05$) war. Mittels den Cox-Analysen wurden das relative Risiko (RR), das 95% Konfidenzintervall (95% CI) und der p-Wert ermittelt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Datenanalyse

3.1.1 Deskriptive Daten zu Geschlecht, Tumortyp, Stadium und Karnofsky Index

Hier erfolgt eine tabellarische Darstellung der obengenannten Daten der Kohorte.

Parameter		Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Geschlecht	Männlich	71	43,8%
	Weiblich	91	56,2%
	Gesamt	162	100%
Tumortyp	Duktales Adenokarzinom	149	92%
	Adenokarzinom der Papilla Vateri	5	3,1%
	Adenosquamöses Karzinom	2	1,2%
	Duktal-endokrines Karzinom	1	0,6%
	Kolloidkarzinom	3	1,9%
	Spindelzelliges Karzinom	1	0,6%
	Tubuläres Adenokarzinom	1	0,6%
	Gesamt	162	100%
Tumorstadium	1	6	3,7%
	2a	29	17,9%
	2b	107	66,0%
	3	8	4,9%
	4	12	7,4%
	Gesamt	162	100%
Karnofsky Index	50	2	1,2%
	60	2	1,2%
	70	26	16%
	80	45	27,8%
	90	63	38,9%
	100	20	12,3%
	Fehlend	4	2,5%
Gesamt	162	100%	

Tabelle 6: Deskriptive Daten zu Geschlecht, Tumortyp, Stadium und Karnofsky Index

3.1.2 Altersverteilung

Im Folgenden wird ein Boxplot dargestellt, der die Altersverteilung der Kohorte widerspiegelt. Anschließend erfolgt eine tabellarische Darstellung der Altersdaten.

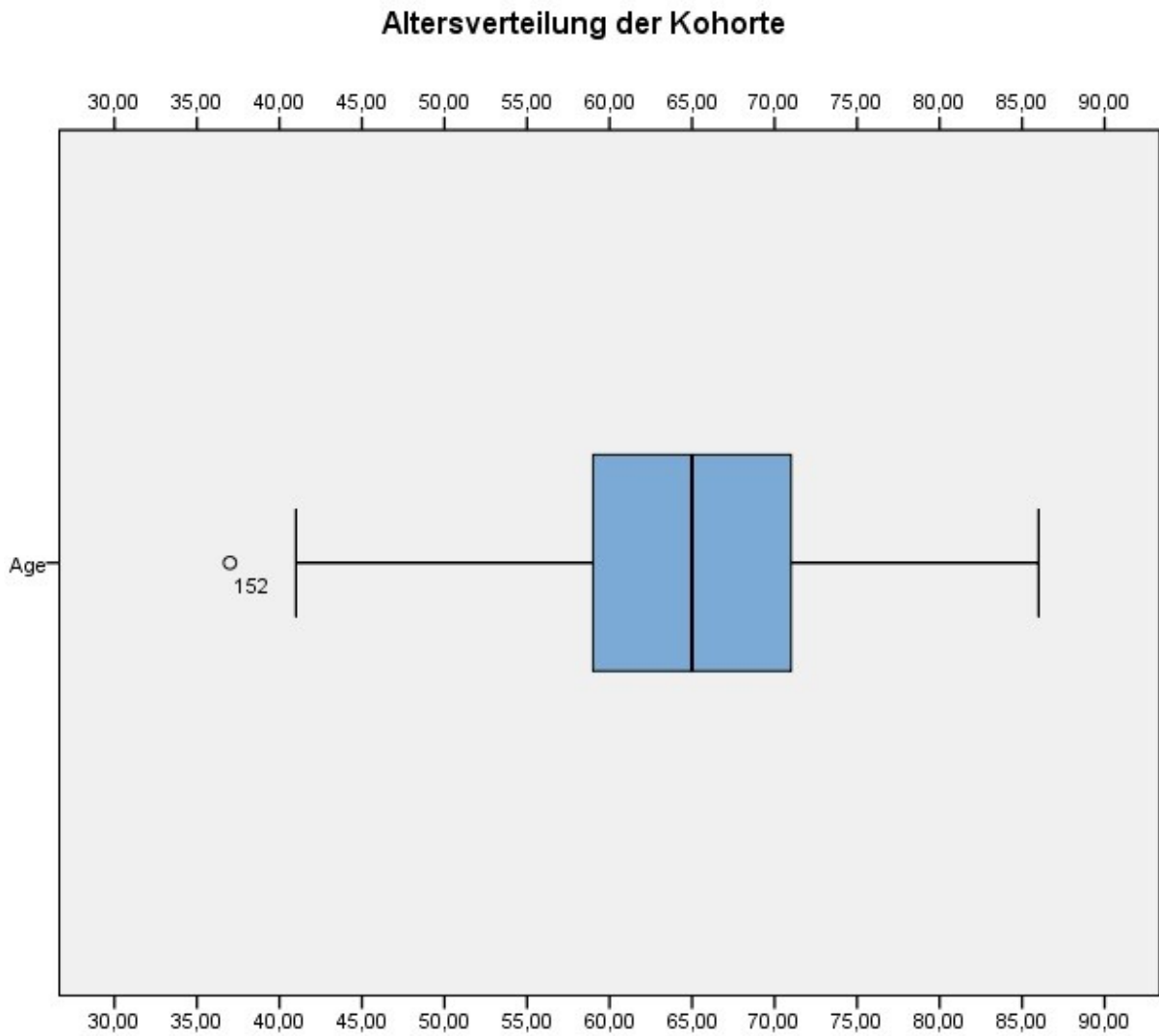


Abbildung 11: Boxplot zur Darstellung der Altersverteilung der Kohorte

	Jahre
Mittelwert	64,58
Median	65,00
Standardabweichung	9,34
Minimum	37,00
Maximum	86,00
25% Perzentile	58,75
75% Perzentile	71,00

Tabelle 7: Tabellarische Darstellung der Altersdaten

50% der Patienten und Patientinnen waren in einem Alter zwischen 58,75 und 71 Jahren. Der Median der Altersverteilung liegt bei 65 Jahren, der Mittelwert bei 64,58 Jahren.

3.1.3 Deskriptive Daten zu histopathologischen Parametern

An dieser Stelle folgt eine tabellarische Darstellung der deskriptiven Statistik verschiedene histologische Parameter betreffend. Im Anschluss findet sich eine Tabelle, die die Tumorgöße darstellt.

Parameter		Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Grading	G1	10	6,2%
	G2	86	53,1%
	G3	65	40,1%
	Fehlend	1	0,6%
	Gesamt	162	100%
Resektionsausmaß	R0	116	71,6%
	R1	31	19,1%
	R2	12	7,4%
	Fehlend	3	1,9%
	Gesamt	162	100%
Lymphknotenstatus	N0	32	19,8%
	N1	127	78,4%
	Nx - nicht eruierbar	3	1,9%
	Gesamt	162	100%
Lymphgefäßinvasion	L1	66	40,7%
	L0	1	0,6%
	Nicht beschrieben	95	58,6%
	Gesamt	162	100%

Blutgefäßinvasion	V1	36	22,2%
	V0	4	2,5%
	Nicht beschrieben	122	75,3%
	Gesamt	162	100%
Perineurale Invasion	Pn1	133	82,1%
	Pn0	1	0,6%
	Nicht beschrieben	28	17,3%
	Gesamt	162	100%
Tumorlokalisation	Caput	123	75,9%
	Corpus	13	8,0%
	Cauda	8	4,9%
	Caput + Corpus	6	3,7%
	Corpus + Cauda	6	3,7%
	Gesamtes Pankreas	2	1,2%
	Fehlend	4	2,5%
	Gesamt	162	100%
Begleitende Vorläuferläsion	Ja	92	56,8%
	Nicht beschrieben	70	43,2%
	Gesamt	162	100%
Vorhandene Desmoplasie	Ja	72	44,4%
	Nicht beschrieben	90	55,6%
	Gesamt	162	100%
Simultane chron. Pankreatitis	Ja	60	37,0%
	Nicht beschrieben	102	63,0%
	Gesamt	162	100%

Tabelle 8: Deskriptive Statistik zu histopathologischen Parametern

Tumorgöße in Millimeter	
Mittelwert	31,38
Median	30
Standardabweichung	15,47
Minimum	2
Maximum	120
25% Perzentile	22
75% Perzentile	35

Tabelle 9: Tabellarische Darstellung der Analyse der Tumorgöße in Millimeter

In die Analyse der Tumorgöße gingen insgesamt die Daten von 143 Patienten und Patientinnen ein. Bei 19 Patienten und Patientinnen waren diese Daten nicht vorhanden.

3.1.4 Deskriptive Daten zu therapie- und rezidivbezogenen Parametern

Im Folgenden werden die deskriptiven Daten zu therapiebezogenen Parametern tabellarisch dargestellt.

Parameter		Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Resektionsart	Whipple Operation	112	69,1%
	Pankreaslinksresektion	25	15,4%
	Totale Duodenopankreatektomie	24	14,8%
	Pankreaskopfresektion + Milz	1	0,6%
	Gesamt	162	100%
Postoperative Therapie	Ja	131	80,9%
	Nein (inklusive BSC)	16	9,9%
	Fehlend	15	9,3%
	Gesamt	162	100%
Art der postop. Therapie	Adjuvant	95	58,6%
	Palliativ	36	22,2%
	Keine postop. Therapie + BSC + Fehlend	31	19,1%
	Gesamt	162	100%
Rezidiv eingetreten	Ja	140	86,4%
	Nein	22	13,6%
	Gesamt	162	100%
Rezidivlokalisierung	Leber	53	32,7%
	Lunge	15	9,3%
	Peritoneum	18	11,1%
	Ossär	4	2,5%
	Lokalrezidiv	37	22,8%
	Bauchwand	1	0,6%
	Fehlend	34	21%
	Gesamt	162	100%

Untersuchung bei Rezidivdetektion	PET-CT	14	8,6%
	CT	84	51,9%
	MR	25	15,4%
	Diagnostische Laparotomie	1	0,6%
	CT gezielte Punktion	1	0,6%
	Skelettszintigraphie	1	0,6%
	Fehlend	36	22,2%
	Gesamt	162	100%

Tabelle 10: Tabelle zu therapie- und rezidivbezogenen Parametern

Von den 131 Patienten und Patientinnen, die eine postoperative Therapie erhalten haben, erhielten 95 (72,5%) eine adjuvante Behandlung. Bei den restlichen 36 Probanden und Probandinnen (27,5%) wurde eine palliative Behandlung durchgeführt.

Von den 95 adjuvanten Behandlungen waren 93 (97,9%) Monochemotherapien mit Gemcitabine. Die 2 restlichen Behandlungen teilen sich auf je eine Behandlung (1%) mit Gemcitabine plus Cisplatin und eine Behandlung (1%) mit Gemcitabine plus Abraxane auf.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Lagemaße zu finden, die das zeitliche Auftreten des bildgebenden Rezidivs bei den 140 Patienten und Patientinnen, bei denen ein solches auftrat, näher beschreiben. Ein bildgebendes Rezidiv wurde angenommen, wenn es bildgebend eindeutig bestätigt wurde, durch eine zusätzliche histopathologische Untersuchung diagnostiziert wurde oder es bildgebend als sehr wahrscheinlich angesehen wurde.

Dauer in Monaten	
Mittelwert	14,20
Median	9,73
Standardabweichung	13,60
Maximum	91,50
Minimum	0,67
25% Perzentile	4,69
75% Perzentile	18,78

Tabelle 11: Beschreibung der zeitlichen Dauer bis zum Auftreten eines bildgebenden Rezidivs

Von 140 Patienten und Patientinnen, bei denen ein bildgebendes Rezidiv diagnostiziert wurde haben 50% das Rezidiv innerhalb von 4,69 Monaten (25% Perzentile) bis 18,78 Monate (75% Perzentile) postoperativ diagnostiziert bekommen (25% bis 75% Perzentile).

3.1.5 Deskriptive Daten zum biochemischen Rezidiv

Als biochemisches Rezidiv wurde ein postoperativer Wiederanstieg des CA19-9 über die Norm hinaus gewertet. Ebenso wurde ein postoperatives Nichtabsinken des CA 19-9 Wertes mit darauffolgenden Anstieg als biochemisches Rezidiv gewertet. Des Weiteren wurde beim biochemischen Rezidiv weiter differenziert, ob es innerhalb der ersten 3 Monate postoperativ oder später aufgetreten ist. Im Folgenden ist die tabellarische Darstellung der deskriptiven Statistik bezüglich des biochemischen Rezidivs zu finden.

Parameter		Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Biochem. Rezidiv eingetreten	Ja	110	67,9%
	Nein	41	25,3%
	Fehlend	11	6,8%
	Gesamt	162	100%

Tabelle 12: Deskriptive Daten zum biochemischen Rezidiv

Von den 110 Patienten und Patientinnen, bei welchen laborchemisch ein biochemisches Rezidiv nachgewiesen wurde, trat das biochemische Rezidiv bei 39 (35,5%) innerhalb der ersten drei Monate postoperativ auf. Bei den restlichen 71 Patienten und Patientinnen (64,5%) trat das biochemische Rezidiv später als 3 Monate postoperativ auf.

Die folgende Tabelle zeigt den Mittelwert, den Median, die Quartilen, die Standardabweichung und die maximale und minimale Dauer bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidives bei Patienten und Patientinnen, die im Laufe der Erkrankung ein solches erlitten haben.

Dauer in Monaten	
Mittelwert	11,15
Median	6,60
Standardabweichung	13,71
Maximum	91,50
Minimum	0,97
25% Perzentile	2,30
75% Perzentile	13,93

Tabelle 13: Zeitdauer bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs

50% der Patienten und Patientinnen haben ihr biochemisches Rezidiv zwischen 2,30 Monate postoperativ (25% Perzentile) und 13,93 Monate postoperativ (75% Perzentile) diagnostiziert bekommen (25% bis 75% Perzentile). Die mittlere Dauer bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs betrug 11,15 Monate und die mediane Dauer 6,60 Monate (= 50% Perzentile).

3.2. Kaplan-Meier Kurven

3.2.1 Resektionsausmaß

In folgender Abbildung (Abbildung 12) wird das Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß (R0, R1 oder R2) gezeigt.

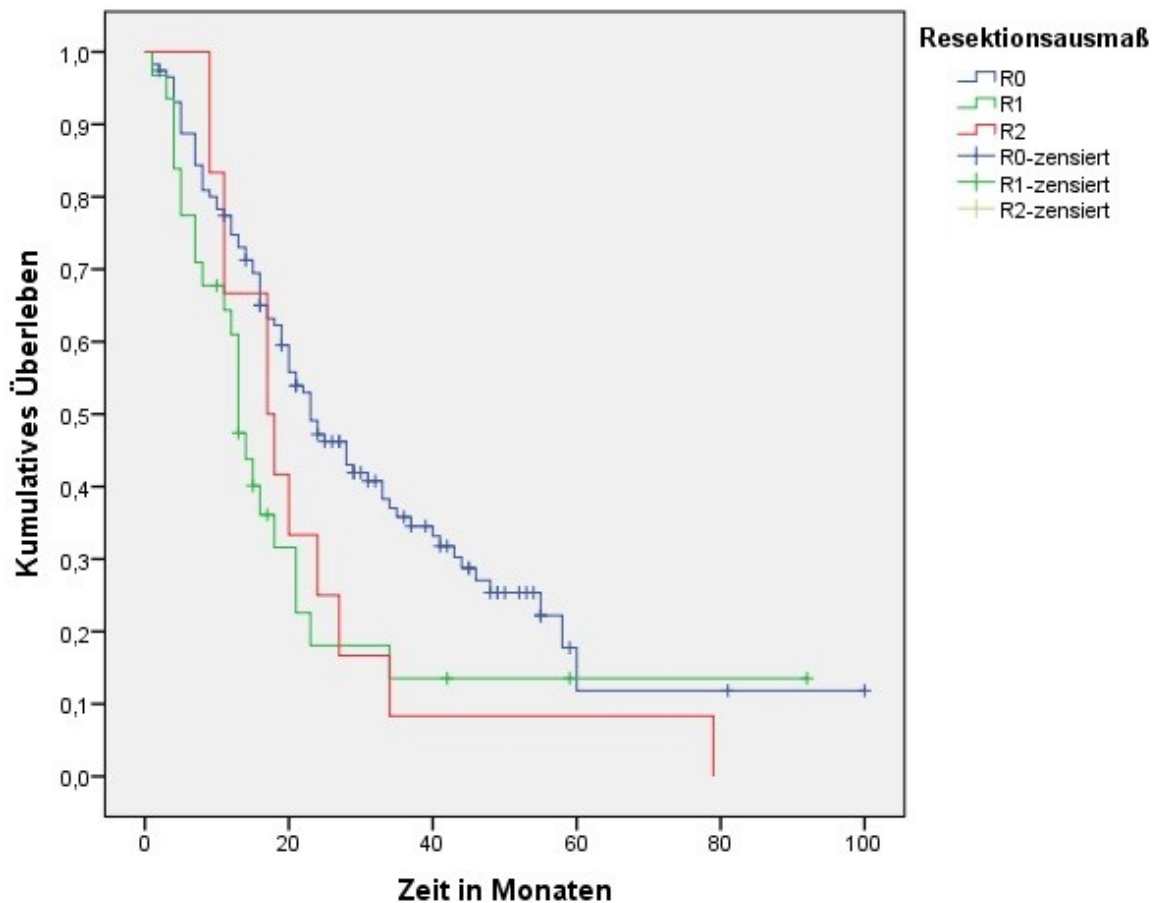


Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für den Vergleich der Resektionsausmaße

Im Log-Rank Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsrand ($p = 0,019$). Patienten und Patientinnen mit stattgehabter R0 Resektion zeigten ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 34,50 Monate (95% CI: 27,37 - 41,64), mit R1 Resektion 23,53 Monate (95% CI: 12,54 - 34,52) und mit R2 Resektion 23,00 Monate (95% CI: 12,13 - 33,87).

Im paarweisen Vergleich der einzelnen Resektionsausmaße untereinander zeigte sich ein signifikanter Überlebensunterschied zwischen R0 und R1 Resektion ($p = 0,012$). Beim Vergleich zwischen R1 und R2 Resektion zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben ($p = 0,705$). Gleiches gilt für den Vergleich zwischen R0 und R2 Resektion ($p = 0,123$).

Die nächste Abbildung (Abbildung 13) zeigt einen Vergleich zwischen kategorisierten Resektionsausmaßen. Dabei werden die R1 und die R2 Resektion zu einer Kategorie zusammengefasst und anschließend mit der R0 Resektion verglichen.

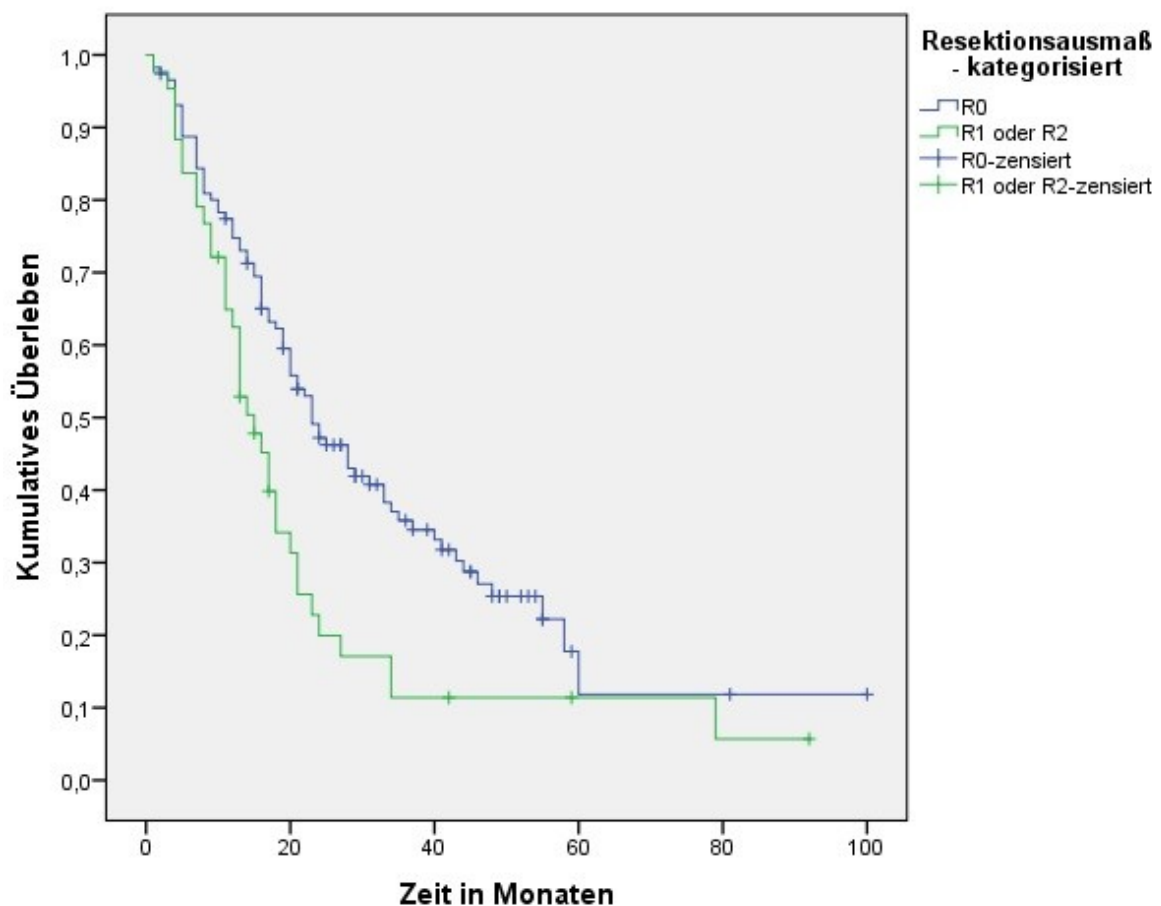


Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für den Vergleich der kategorisierten Resektionsausmaße

Beim Vergleich zwischen den kategorisierten Resektionsausmaßen ergab sich im Log Rank Test ein signifikanter Überlebensvorteil für R0 resezierte Patienten und Patientinnen ($p = 0,005$). Das durchschnittliche Gesamtüberleben für R1 und R2 Resezierte zusammen betrachtet betrug 22,50 Monate (95% CI: 14,79 - 30,20).

3.2.2 Tumorstadium

Die nächste Abbildung (Abbildung 14) zeigt das durchschnittliche Gesamtüberleben in Relation zum Tumorstadium. Dabei wurden Patienten und Patientinnen im Stadium 1 und 2a zu einer Kategorie zusammengefasst. Gleiches gilt für Patienten und Patientinnen im Stadium 3 und 4.

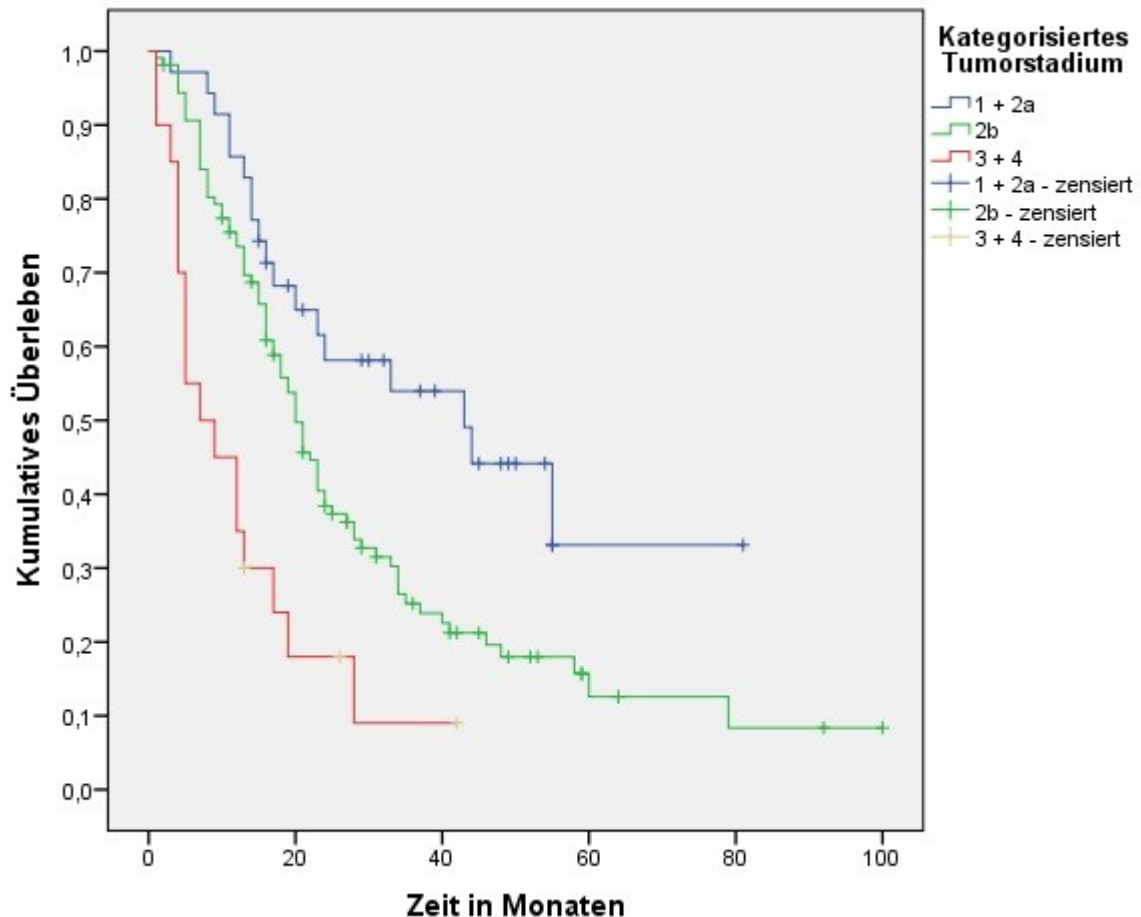


Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für den Vergleich der kategorisierten Tumorstadien

Patienten und Patientinnen im Stadium 1 oder 2a zeigten eine durchschnittliche Überlebensdauer von 44,60 Monate (95% CI: 33,49 - 55,71). Bei jenen im Stadium 2b betrug es 30,39 (95% CI: 24,37 - 36,40) und bei Patienten und Patientinnen im Stadium 3 oder 4 waren es 12,71 (95% CI: 7,27 - 18,15) Monate.

Der Log-Rank Test zeigte im Gesamtvergleich ein signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert $< 0,001$. Die Signifikanzen der paarweisen Vergleiche der Kategorien untereinander sind in Tabelle 14 dargestellt.

	1 + 2a	2b	3 + 4
1 + 2a		p = 0,011	p < 0,001
2b	p = 0,011		p = 0,001
3 + 4	p < 0,001	p = 0,001	

Tabelle 14: Darstellung der Signifikanzen der paarweisen Vergleiche zwischen den kategorisierten Tumorstadien

3.2.3 Biochemisches Rezidiv

Folgende Kaplan-Meier Kurve (Abbildung 15) zeigt den Vergleich des durchschnittlichen Gesamtüberlebens zwischen den Patienten und Patientinnen bei dem es zu einem biochemischen Rezidiv gekommen ist und denen, bei den solch eines nicht aufgetreten ist.

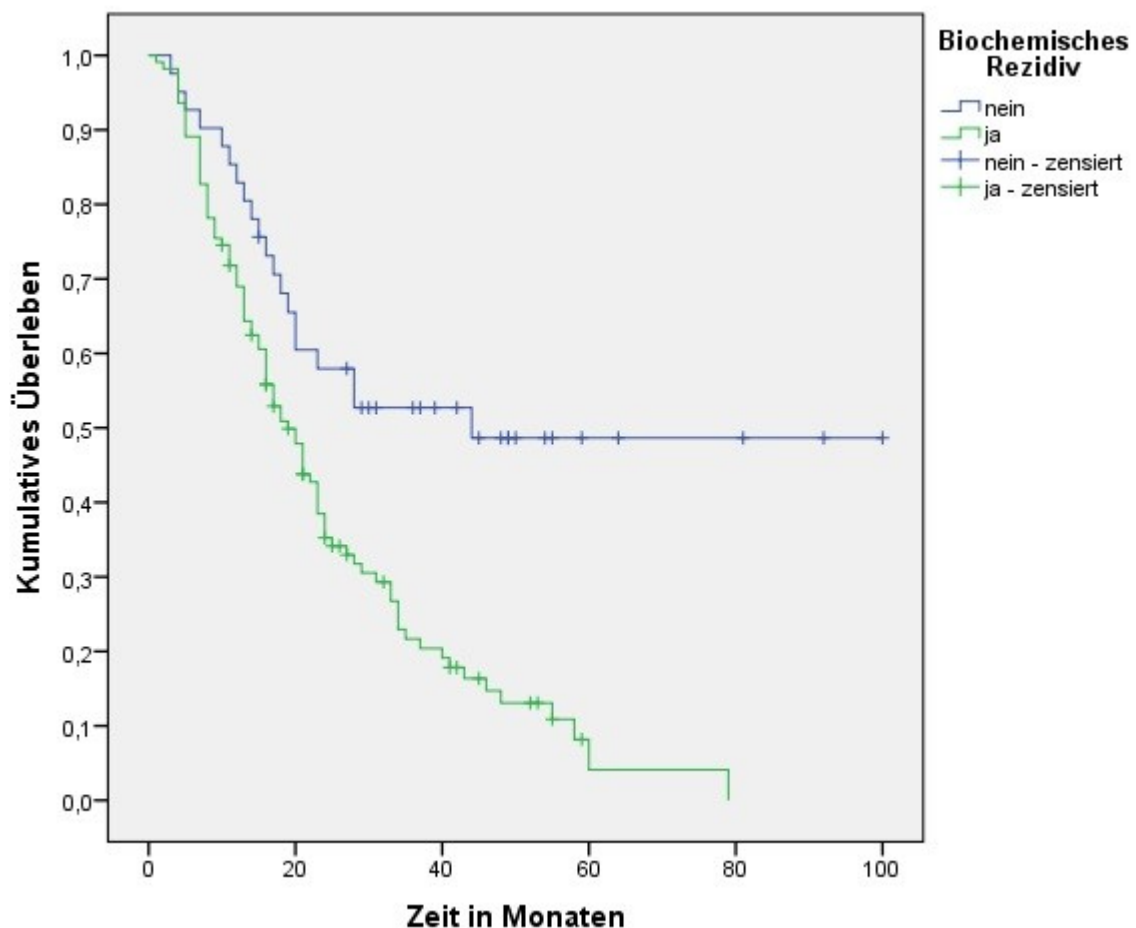


Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für den Vergleich des biochemischen Rezidivs

Im Log Rank Test zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten und Patientinnen bei denen es zu keinem biochemischen Rezidiv gekommen war ($p < 0,001$). Patienten und Patientinnen bei denen es zu keinem Rezidiv gekommen war überlebten im Durchschnitt 57,55 Monate (95% CI: 44,27 - 70,82), jene, bei denen solch ein Rezidiv diagnostiziert wurde 24,82 Monate (95% CI: 20,81 - 28,84).

3.2.4 Therapie

Die folgende Kaplan-Meier Kurve (Abbildung 16) zeigt das kumulative Überleben in Abhängigkeit davon, ob die Patienten und Patientinnen eine postoperative Therapie erhalten haben. Dabei wurde nicht differenziert, ob es eine adjuvante oder palliative Therapie war.

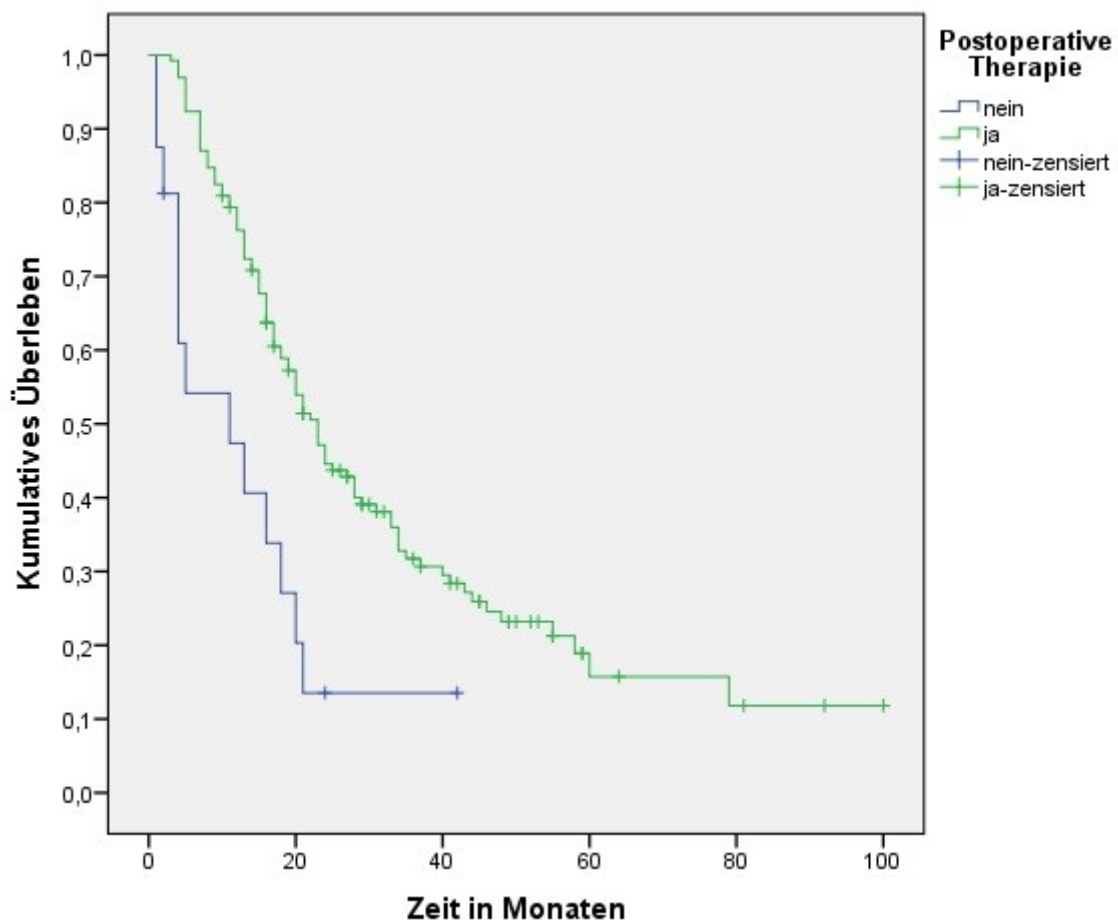


Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für den Vergleich ob eine postoperative Therapie durchgeführt wurde

Die mittlere Überlebenszeit betrug bei Patienten und Patientinnen, die keine postoperative Behandlung erhalten hatten 13,79 Monate (95% CI: 7,20 - 20,38) und bei denjenigen mit postoperativer Therapie 34,45 Monate (95% CI: 28,39 - 40,50). Im Log-Rank Test zeigte sich hierbei ein signifikanter Überlebensunterschied mit einem p-Wert von 0,001.

In der nachfolgenden Kaplan-Meier Kurve (Abbildung 17) werden die Überlebenskurven in Abhängigkeit davon dargestellt, ob es sich bei der postoperativen Therapie um eine adjuvante oder eine palliative Behandlung gehandelt hat.

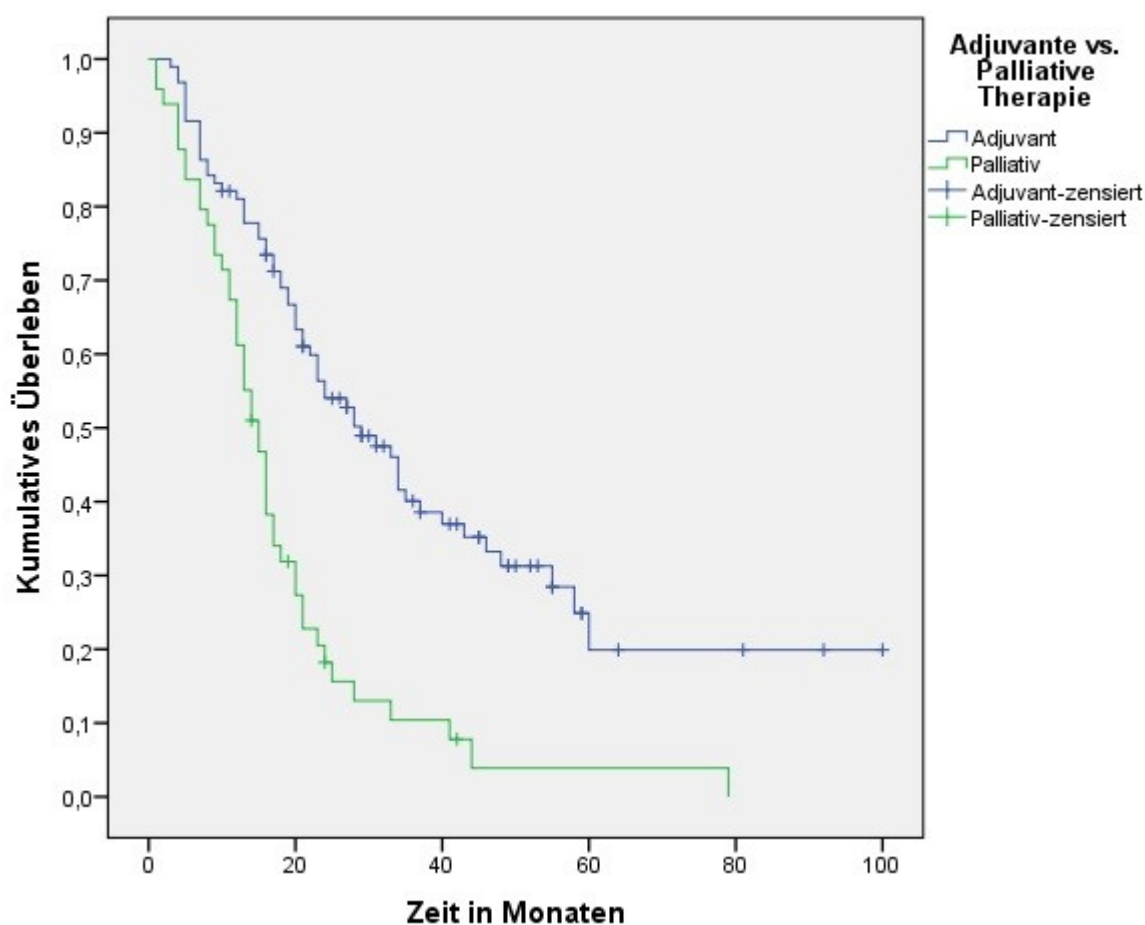


Abbildung 17: Kaplan-Meier für den Vergleich der Überlebenszeiten zwischen adjuvanter und palliativer Behandlung

Patienten und Patientinnen, die eine adjuvante Therapie erhielten überlebten durchschnittlich 41,05 Monate (95% CI: 32,88 - 49,22). Denjenigen, denen eine palliative Therapie verabreicht wurde überlebten im Mittel 18,25 Monate (95% CI: 13,41 - 23,09) (p-Wert < 0,001).

3.2.5 Karnofsky Index

Kein signifikanter Unterschied zeigte sich im durchschnittlichen Überleben in Abhängigkeit vom Karnofsky Index (p-Wert = 0,152).

3.3 Univariate Datenanalyse

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der univariaten Datenanalyse mittels Cox-Regression und einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$.

Parameter	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall	Signifikanz
Alter	1,03	1,01 - 1,05	0,006
Karnofsky Index	1,33	0,97 - 1,84	0,082
Geschlecht	1,16	0,80 - 1,68	0,426
Body Mass Index	1,01	0,97 - 1,06	0,55
Tumorstadium kategorisiert	2,12	1,49 - 3,00	< 0,001
Resektionsausmaß kategorisiert	1,74	1,17 - 2,60	0,007
Biochemisches Rezidiv	2,51	1,53 - 4,10	< 0,001
Tumorgröße	1,02	1,01 - 1,03	< 0,001
Tumorlokalisation	1,16	0,98 - 1,36	0,81
Lymphknoten Status	2,32	1,44 - 3,74	0,001
Grading	1,56	1,13 - 2,16	0,007

Tabelle 15: Univariate Datenanalyse

In der univariaten Datenanalyse zeigt sich, dass das Alter, das kategorisierte Tumorstadium, das kategorisierte Resektionsausmaß, das Eintreten eines biochemischen Rezidiv, die Tumorgröße, der Lymphknotenstatus und das Grading signifikante Risikofaktoren darstellen. Der Karnofsky Index, der Body Mass Index, die Tumorlokalisation und das Geschlecht zeigen sich in der univariaten Cox Analyse als nicht signifikante Risikofaktoren (p-Wert > 0,05).

3.4 Multivariate Datenanalyse

Folgende Parameter wurden zur multivariaten Analyse herangezogen: Geschlecht, Alter, kategorisiertes Tumorstadium, kategorisiertes Resektionsausmaß, biochemisches Rezidiv und Tumorgröße. Das Ergebnis ist in Tabelle 16 aufgelistet.

Die histopathologischen Parameter Grading und Lymphknotenstatus wurden nicht in die multivariate Analyse miteinbezogen, da sie bereits in der Variable "Tumorstadium kategorisiert" beinhaltet sind und so einen möglichen unabhängigen Risikofaktor verschleiern könnten.

Parameter	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall	Signifikanz
Geschlecht	1,21	0,80 - 1,84	0,368
Alter	1,03	1,00 - 1,05	0,020
Tumorstadium kategorisiert	1,64	1,09 - 2,45	0,017
Resektionsausmaß kategorisiert	1,17	0,73 - 1,88	0,519
Biochemisches Rezidiv	1,91	1,13 - 3,22	0,016
Tumorgröße	1,02	1,01 - 1,03	0,001

Tabelle 16: Multivariate Datenanalyse

Im Gegensatz zur univariaten Analyse zeigt sich in der multivariaten Analyse der Parameter "Resektionsausmaß kategorisiert" als nicht mehr signifikant (p-Wert = 0,519).

Die Parameter "Alter", "Biochemisches Rezidiv", "Tumorgröße" und "Tumorstadium kategorisiert" zeigen sich auch in der multivariaten Analyse als signifikant (p-Wert > 0,05). Somit erfüllen sie die Bedingungen eines unabhängigen Risikofaktors.

4 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es histopathologische und therapiebezogene Risikofaktoren bei Patienten und Patientinnen mit operiertem Pankreaskarzinom zu identifizieren, die eine prognostische Aussage erlauben. Dazu wurden 162 Patienten und Patientinnen retrospektiv analysiert. Das Hauptaugenmerk lag dabei bei der Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß (R0, R1 oder R2).

In unserer Kohorte von 162 Patienten und Patientinnen wurde bei 116 eine R0 Resektion erreicht, bei 31 eine R1 Resektion und 12 konnten lediglich R2-reseziert werden (Bei drei Probanden und Probandinnen konnte retrospektiv nicht mehr evaluiert werden, welches Resektionsausmaß bei ihnen erreicht wurde).

Im Log-Rank Test konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Unterschied im durchschnittlichen Gesamtüberleben zwischen R0 Resezierten (34,50 Monate) und R1 (23,53 Monate) und R2 Resezierten (23,00 Monate) ($p = 0,019$) (siehe Abbildung 12) besteht.

Ebenso zeigte der Log-Rank Test, dass bei Kategorisierung des Resektionsausmaßes, das heißt bei Vergleich von R0 Resezierten mit R1 und R2 Resezierten zusammen, sich ein signifikanter Überlebensvorteil für R0 Resezierte ergibt (34,50 vs. 22,50 Monate; $p = 0,005$; siehe Abbildung 13). Allerdings spricht die multivariate Datenanalyse dafür, dass das kategorisierte Resektionsausmaß keinen unabhängigen Risikofaktor darstellt (siehe Tabelle 16) ($p = 0,519$). Möglicherweise weist unsere retrospektive Analyse eine zu geringe Fallzahl, und somit eine zu geringe Power auf, um diesen Zusammenhang klar darzustellen. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit wäre, dass das kategorisierte Resektionsausmaß in direktem Zusammenhang mit dem kategorisierten Tumorstadium und/oder der Tumorgröße steht, welche ebenso in die multivariate Analyse miteinbezogen wurden, und der Parameter somit keinen unabhängigen Risikofaktor darstellt. Große Studien, wie z.B. die ESPAC 3- und die ESPAC 4 Studie haben jedoch bereits gezeigt, dass positive Resektionsränder einen unabhängigen negativen prognostischen Faktor darstellen (86, 88).

In der univariaten Analyse hingegen zeigte sich das kategorisierte Resektionsausmaß als signifikanter Risikofaktor (siehe Tabelle 15) (RR = 1,74; p = 0,007).

Interessant zu erwähnen ist auch, dass beim paarweisen Vergleich der Resektionsausmaße untereinander zwar ein signifikanter Überlebensunterschied zwischen R0 und R1 Resezierten besteht (p = 0,012), dies aber nicht für den Vergleich zwischen R1 und R2 Resezierte gilt (p = 0,705). Daraus ergibt sich die Interpretation, dass chirurgisch immer die R0 Resektion angestrebt werden sollte, wenn dies im Rahmen des Möglichen liegt. Des Weiteren lässt sich daraus schlussfolgern, dass es für Patienten und Patientinnen keinen Überlebensvorteil gibt, falls bei ihnen anstelle einer R2 Resektion eine R1 Resektion erreicht wurde.

Eine Frage, die diese retrospektive Untersuchung nicht klären kann, ist, ob sich bei Patienten und Patientinnen, die mit weniger als einem Millimeter im Gesunden reseziert worden sind ein schlechteres Gesamtüberleben ergibt, als bei jenen Patienten und Patientinnen, die eine R0 Resektion erhalten haben, jedoch mit mehr als einem Millimeter im Gesunden. Eine 2009 publizierte Studie von Campbell et al. verglich das Gesamtüberleben zwischen Patienten und Patientinnen mit R1 Resektion mit jenen Fällen bei welchen im Abstand von weniger als einem Millimeter Tumorzellen am Resektionsrand gefunden werden konnten. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (p = 0,102) (96).

Ob dies auch für Patienten und Patientinnen gilt, die mit mehr als einem Millimeter im Gesunden reseziert worden sind, kann noch nicht abschließend gesagt werden. Dazu bedarf es weiterer klinischer Forschung.

In der univariaten Analyse zeigen sich neben dem Alter und dem kategorisierten Tumorstadium genau jene Parameter als signifikante Risikofaktoren, die bereits in der Einleitung erwähnt wurden (= der Lymphknotenstatus, das Grading, die Tumorgröße und das Resektionsausmaß; siehe 1.9.1), sodass diese Ergebnisse als konsistent betrachtet werden können.

Bei der Analyse der Überlebensdauer in Abhängigkeit vom Tumorstadium zeigte sich ein klarer Trend, dass Patienten und Patientinnen, die in einem frühen Stadium der Erkrankung operiert worden sind bessere Überlebenszeiten aufweisen. Diese betragen im Durchschnitt 44,60 Monate (95% CI: 33,49 - 55,71) für Patienten und Patientinnen im Stadium 1 und 2a, sowie 30,39 Monate (95% CI: 24,37 - 36,40) im Stadium 2b und 12,71 Monate (95% CI: 7,27 - 18,15) im Stadium 3 und 4 ($p < 0,001$). Daraus lässt sich ableiten, dass die Entwicklung suffizienter Früherkennungsstrategien den Schlüssel darstellt, um das Gesamtüberleben weiter zu verbessern. Sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Analyse zeigte sich das kategorisierte Tumorstadium als signifikanter Risikofaktor und kann somit als unabhängiger prognostischer Faktor angesehen werden (univariat: $p < 0,001$; multivariat: $p = 0,017$).

Das gleiche Bild zeichnete sich beim biochemischen Rezidiv ab. In der univariaten Analyse zeigte sich ein RR von 2,51 ($p < 0,001$), und in der multivariaten Analyse ein RR von 1,91 ($p = 0,016$). Das heißt, dass auch das Auftreten eines biochemischen Rezidivs einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt. In diesem Zusammenhang wäre es interessant gewesen das Lewis Blutgruppensystem als möglichen Confounder in die Analyse miteinzubeziehen, da 5 - 10% der Population Lewis negativ sind und diese Individuen kein CA 19-9 produzieren können (61).

Auch Hata et al. bestätigen in ihrer 2012 publizierte Studie, dass postoperativ erhöhte CA 19-9 Werte einen unabhängigen, prognostisch negativen Risikofaktor darstellen, was sich wiederum mit den Ergebnissen dieser Arbeit deckt (98).

Auch das Alter stellt sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Analyse einen signifikanten Risikofaktor dar. Bei der univariaten Analyse ergibt sich ein RR von 1,03 ($p = 0,006$), bei der multivariaten Analyse ein RR von 1,03 ($p = 0,02$). Somit lässt sich behaupten, dass bei Patienten und Patientinnen mit Pankreaskarzinom sich das relative Risiko zu sterben pro Lebensjahr um 3% erhöht und dieser Prozentsatz von anderen Risikofaktoren unabhängig ist.

Das Geschlecht zeigte sich sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Analyse als nicht signifikant (univariat: $p = 0,426$; multivariat: $p = 0,368$). Somit scheint das

Geschlecht laut dieser Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben bei Patienten und Patientinnen mit Pankreaskarzinom zu besitzen.

Die Tumorgroße zeigte sich in beiden Analyseverfahren (univariat und multivariat) als signifikanter Risikofaktor. Bei der univariaten Analyse ergab sich ein RR von 1,02 ($p < 0,001$) und in der multivariaten Analyse ein RR von 1,02 ($p = 0,001$).

Abbildung 16 zeigt einen deutlichen Überlebensvorteil für Patienten und Patientinnen, die eine postoperative Therapie erhalten haben. Dabei betrug die mittlere Überlebenszeit bei jenen ohne postoperative Therapie 13,79 Monate (95% CI: 7,20 - 20,38) und bei jenen mit postoperativer Therapie 34,45 Monate (95% CI: 28,39 - 40,50) ($p = 0,001$). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse darf allerdings nicht außer Acht gelassen werden, dass jene Patienten und Patientinnen, die keine postoperative Therapie erhalten haben sich in einem fortgeschritteneren Krankheitsstadium befanden und unter anderem deswegen eine geringere mittlere Überlebenszeit aufwiesen. Ebenso muss berücksichtigt werden, dass Patienten und Patientinnen, die keine postoperative Therapie erhalten haben möglicherweise einen schlechteren Allgemeinzustand aufwiesen und im Durchschnitt älter waren als jene, denen eine postoperative Therapie verabreicht wurde.

Gleiches gilt für die Interpretation der Kaplan-Meier Kurve, die das mittlere Überleben bei adjuvanter postoperativer Therapie mit dem mittleren Überleben bei palliativer postoperativer Therapie vergleicht (Abbildung 17). Hierbei zeigte sich eine mittlere Überlebensdauer von 41,05 Monate (95% CI: 32,88 - 49,22) bei adjuvanter und 18,25 Monate (95% CI: 13,41 - 23,09) bei palliativer Behandlung. Es ist davon auszugehen, dass jene Patienten und Patientinnen, die postoperativ eine palliative medikamentöse Therapie erhalten haben sich in einem fortgeschritteneren Krankheitsstadium befanden und somit auch schlechtere Überlebenszeiten zeigten.

4.1 Schlussfolgerung und Konsequenz

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass sich das Gesamtüberleben bei R0 Resezierten signifikant von den Patienten und Patientinnen unterscheidet, bei denen lediglich eine R1 oder R2 Resektion erreicht wurde. Kein signifikanter Unterschied zeigte sich jedoch beim Gesamtüberleben zwischen R1 und R2 Resezierten. Da sich jedoch bei unserer Auswertung das kategorisierte Resektionsausmaß in der multivariaten Analyse nicht als unabhängiger Risikofaktor darstellen ließ sind Confounder, die dieses Ergebnis beeinflussen könnten, nicht auszuschließen.

5 Literaturverzeichnis

1. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goere D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v56-68.
2. Herold G. *Herold Innere Medizin 2015*: G. Herold; 2015. 506f p.
3. Bergmann F, Aulmann S, Wente MN, Penzel R, Esposito I, Kleeff J, et al. Molecular characterisation of pancreatic ductal adenocarcinoma in patients under 40. *J Clin Pathol.* 2006;59(6):580-4.
4. Kleeff J, Korc M, Apte M, Vecchia CL, Johnson CD, Biankin AV, et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16022.
5. 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 Res.* 2014;74(11):2913-21.
6. Hackl M, Karim-Kos HE. *Krebserkrankungen in Österreich 2016*. Statistik Austria; 2016.
7. Hackl M, Hanika A, Klotz J, Leitner B, Zielonke N. Trends der Entwicklung von Krebserkrankungen in Österreich. *Statistik Austria*; 2015.
8. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Rosso T, Boffetta P, Levi F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2016 with focus on leukaemias. *Ann Oncol.* 2016;27(4):725-31.
9. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Büchler MW, Bufler P, Dathe K, et al. S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis: Definition, Ätiologie, Diagnostik, konservative, interventionell endoskopische und operative Therapie der chronischen Pankreatitis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol.* 2012;50:1176-224.
10. Yabar CS, Winter JM. Pancreatic Cancer: A Review. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016;45(3):429-45.
11. 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.
12. Haddad A, Kowdley GC, Pawlik TM, Cunningham SC. Hereditary pancreatic and hepatobiliary cancers. *Int J Surg Oncol.* 2011;2011.
13. Hruban RH, Canto MI, Goggins M, Schulick R, Klein AP. Update on familial pancreatic cancer. *Adv Surg.* 2010;44:293-311.

14. Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, Chanock SJ, Kraft P, Hunter DJ, et al. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(6):424-31.
15. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6:699-708.
16. Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol.* 2008;9:667-75.
17. Bosetti C, Rosato V, Li D, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol.* 2014;25(10):2065-72.
18. Tramacere I, Scotti L, Jenab M, Bagnardi V, Bellocco R, Rota M, et al. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J Cancer.* 2010;126(6):1474-86.
19. Ye W, Lagergren J, Weiderpass E, Nyren O, Adami HO, Ekbom A. Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer. *Gut.* 2002;51(2):236-9.
20. Genkinger JM, Kitahara CM, Bernstein L, Gonzalez ABd, Brotzman M, Elena JW, et al. Central adiposity, obesity during early adulthood, and pancreatic cancer mortality in a pooled analysis of cohort studies. *Ann Oncol.* 2015;26(11):2257-66.
21. Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, Shu XO, Steplowski E, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Arch Intern Med.* 2010;170(9):791-802.
22. Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer.* 2012;106(3):603-7.
23. Bosetti C, Bravi F, Turati F, Edefonti V, Polesel J, Decarli A, et al. Nutrient-based dietary patterns and pancreatic cancer risk. *Ann Epidemiol.* 2013;23(3):124-8.
24. Behrens G, Jochem C, Schmid D, Keimling M, Ricci C, Leitzmann MF. Physical activity and risk of pancreatic cancer: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Epidemiol.* 2015;30:279-98.
25. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med.* 1993;328(20):1433-7.

26. Rishi A, Goggins M, Wood LD, Hruban RH. Pathological and molecular evaluation of pancreatic neoplasms. *Semin Oncol.* 2015;42(1):28-39.
27. Dudeja V, Allen PJ. Premalignant cystic neoplasms of the pancreas. *Semin Oncol.* 2015;42:70-85.
28. Dieing A, Engelhardt D, Eucker J, Flath B, Folprecht G, Geißler M, et al. *Facharztwissen Hämatologie Onkologie: K. Possinger, A.C. Regierer; 2014. 596-620 p.*
29. Goepfert B, Bergmann F. Epidemiologie und Pathogenese der Pankreas- und Cholangiokarzinome. *Onkologe.* 2015;21(11):1011.
30. Aigner T, Amann K, Baba HA, Baretton G, Bohle RM, Bornemann A, et al. *Pathologie: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H; 2012. 680f p.*
31. Hruban RH, Maitra A, Goggins M. Update on pancreatic intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Exp Pathol.* 2008;1(4):306-16.
32. Ju Y, Li A, Hong SM, Hruban RH, Goggins M. MicroRNA alterations of pancreatic intraepithelial neoplasias. *Clin Cancer Res.* 2012;18:981-92.
33. Chari ST, Kelly K, Hollingsworth MA, Thayer SP, Ahlquist DA, Andersen DK, et al. Early Detection of Sporadic Pancreatic Cancer. *Pankreas.* 2015;44(5):693-712.
34. Provenzano PP, Cuevas C, Chang AE, Goel VK, Hoff DDV, Hingorani SR. Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell.* 2012;21(3):418-29.
35. 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. *Ann Surg.* 2011;254:311-19.
36. Ceyhan GO, Bergmann F, Kadihasanoglu M, Altintas B, Demir IE, Hinz U, et al. Pancreatic neuropathy and neuropathic pain--a comprehensive pathomorphological study of 546 cases. *Gastroenterology.* 2009;136(1):177-86 e1.
37. Bianchi L, Böcking A, Böhm N, Christ B, Costabel U, Deckert M, et al. *Allgemeine und spezielle Pathologie: U.N. Riede, M. Werner, H.E. Schäfer; 2003. 808 p.*
38. Oettle H, Heinemann V, Herrmann R, Wörmann B. *Onkopedia Leitlinie Pankreaskarzinom <http://www.oegho.at/onkopedia-leitlinien/solide-tumore/pankreaskarzinom.html> 2010 [*

39. Morin PJ, Trent JM, Collins FS, Vogelstein B. Cancer Genetics. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th Edition ed: McGraw-Hill Education; 2015. p. 101e-1 - e-9.
40. Preis M, Korc M. Signaling pathways in pancreatic cancer. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2011;21(2):115-29.
41. Magliano MPd, Biankin AV, Heiser PW, Cano DA, Gutierrez PJ, Deramandt T, et al. Common activation of canonical Wnt signaling in pancreatic adenocarcinoma. *PLoS One.* 2007;2(11):e1155.
42. Gore AJ, Deitz SL, Palam LR, Craven KE, Korc M. Pancreatic cancer-associated retinoblastoma 1 dysfunction enables TGF-beta to promote proliferation. *J Clin Invest.* 2014;124(1):338-52.
43. Apte MV, Wilson JS, Lugea A, Pandol SJ. A starring role for stellate cells in the pancreatic cancer microenvironment. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1210-9.
44. Hamada S, Masamune A, Takikawa T, Suzuki N, Kikuta K, Hirota M, et al. Pancreatic stellate cells enhance stem cell-like phenotypes in pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;421(2):349-54.
45. Xu Z, Vonlaufen A, Phillips PA, Fiala-Beer E, Zhang X, Yang L, et al. Role of pancreatic stellate cells in pancreatic cancer metastasis. *Am J Pathol.* 2010;177(5):2585-96.
46. Clark CE, Hingorani SR, Mick R, Combs C, Tuveson DA, Vonderheide RH. Dynamics of the immune reaction to pancreatic cancer from inception to invasion. *Cancer Res.* 2007;67(19):9518-27.
47. Amedei A, Niccolai E, Benagiano M, Bella CD, Cianchi F, Bechi P, et al. Ex vivo analysis of pancreatic cancer-infiltrating T lymphocytes reveals that ENO-specific Tregs accumulate in tumor tissue and inhibit Th1/Th17 effector cell functions. *Cancer Immunol Immunother.* 2013;62:1249-60.
48. Ikemoto T, Yamaguchi T, Morine Y, Imura S, Soejima Y, Fujii M, et al. Clinical roles of increased populations of Foxp3+CD4+ T cells in peripheral blood from advanced pancreatic cancer patients. *Pancreas.* 2006;33(4):386-90.
49. Amedei A, Niccolai E, Prisco D. Pancreatic cancer: role of the immune system in cancer progression and vaccine-based immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(11):3354-68.
50. Erkan M, Reiser-Erkan C, Michalski CW, Deucker S, Sauliunaite D, Streit S, et al. Cancer-stellate cell interactions perpetuate the hypoxia-fibrosis cycle in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Neoplasia.* 2009;11(5):497-508.

51. Ye LY, Zhang Q, Bai XL, Pankaj P, Hu QD, Liang TB. Hypoxia-inducible factor 1 α expression and its clinical significance in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pancreatology*. 2014;14(5):391-7.
52. Yang S, Wang X, Contino G, Liesa M, Sahin E, Ying H, et al. Pancreatic cancers require autophagy for tumor growth. *Genes Dev*. 2011;25(7):717-29.
53. Guerra C, Schuhmacher AJ, Canamero M, Grippo PJ, Verdaquer L, Pérez-Gallego L, et al. Chronic pancreatitis is essential for induction of pancreatic ductal adenocarcinoma by K-Ras oncogenes in adult mice. *Cancer Cell*. 2007;11(3):291-302.
54. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res*. 2004;64(7):2634-8.
55. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, 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.
56. Rosato V, Polesel J, Bosetti C, Serraino D, Negri E, Vecchia CL. Population attributable risk for pancreatic cancer in Northern Italy. *Pancreas*. 2015;44(2):216-20.
57. McGee S. EVIDENCE-BASED PHYSICAL DIAGNOSIS: Elsevier Saunders; 2012. 436 p.
58. Freelove R, Walling AD. Pancreatic cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2006;73(3):485-92.
59. 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. *J Gastroen Hepatol*. 2004;19(2):182-6.
60. Poruk KE, Gay DZ, Brown K, Mulvihill JD, Boucher KM, Scaife CL, et al. The clinical utility of CA 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and prognostic updates. *Curr Mol Med*. 2013;13(3):340-51.
61. Luo G, Liu C, Guo M, Cheng H, Lu Y, Jin K, et al. Potential Biomarkers in Lewis Negative Patients With Pancreatic Cancer. *Ann Surg*. 2017;265(4):800-5.
62. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: Consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology*. 2014;270:248-60.

63. Vargas R, Nino-Murcia M, Trueblood W, Jeffrey RB. MDCT in pancreatic adenocarcinoma: Prediction of vascular invasion and resectability using a multiphasic technique with curved planar reformations. *Am J Roentgenol.* 2004;182(2):419-25.
64. Bipat S, Phoa SS, Delden OMv, Bossuyt PM, Gouma DJ, Lameris JS, et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr.* 2005;29(4):438-45.
65. Lee ES, Lee JM. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state-of-the-art review. *World J Gastroenterol.* 2014;20(24):7864-77.
66. Puli SR, Berchtold ML, Buxbaum JL, Eloubeidi MA. How good is endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreatic mass?: A meta-analysis and systematic review. *Pancreas.* 2013;42(1):20-6.
67. Nawaz H, Fan CY, Kloke J, Khalid A, McGrath K, Landsittel D, et al. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis. *JOP.* 2013;14(5):484-97.
68. Ngamruengphong S, Swanson KM, Shah ND, Wallace MB. Preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration does not impair survival of patients with resected pancreatic cancer. *Gut.* 2015;64:1105-10.
69. Seufferlein T, Porzner M, Becker T, Budach V, Ceyhan G, Esposito I, et al. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. *Z Gastroenterol.* 2013;51(12):1395-440.
70. Doi R, Imamura M, Hosotani R, Imaizumi T, Hatori T, Takasaki K, et al. Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. *Surg Today.* 2008;38(11):1021-8.
71. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2014;155(6):977-88.
72. Heek NTv, Kuhlmann KF, Scholten RJ, Castro SMd, Busch OR, Gulik TMv, et al. Hospital volume and mortality after pancreatic resection: a systematic review and an evaluation of intervention in the Netherlands. *Ann Surg.* 2005;242(6):781-8, discussion 8-90.
73. Fong Y, Blumgart LH, Fortner JG, Brennan MF. Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. *Ann Surg.* 1995;222(4):426-37.

74. Guidelines for assessing and managing the perioperative risk from coronary artery disease associated with major noncardiac surgery. American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 1997;127(4):309-12.
75. Shrikhande SV, Barreto SG, Bodhankar YD, Suradkar K, Shetty G, Hawaldar R, et al. Superior mesenteric artery first combined with uncinata process approach versus uncinata process first approach in pancreatoduodenectomy: a comparative study evaluating perioperative outcomes. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396(8):1205-12.
76. Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, Hartwig W, Hoeger Y, Buchler MW, et al. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2011;254(6):882-93.
77. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, Traverso LW, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(7):1727-33.
78. Wang C, Wu H, Xiong J, Zhou F, Tao J, Liu T, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection for local advanced pancreatic head cancer: a single center retrospective study. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(12):2183-90.
79. Riediger H, Makowiec F, Fischer E, Adam U, Hopt UT. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J Gastrointest Surg.* 2006;10(8):1106-15.
80. Kausch W. Carcinoma of the duodenal papilla and its radical excision [Das Carcinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung]. *Beitrage zur Klinischen Chirurgie.* 1912;78:439-86.
81. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of Carcinoma of the Ampulla of Vater. *Ann Surg.* 1935;102(4):763-79.
82. Watson K. Carcinoma of the ampulla of Vater. Successful radical resection. *British Journal of Surgery.* 1944;31:368-73.
83. Huttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Buchler MW, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD006053.
84. Hanisch LJ, Marlow L. NCCN Guidelines for Patients Version 1.2014. 2014:25.
85. Gnant M, Schlag PM. *Chirurgische Onkologie Strategien und Standards für die Praxis*: P.M. Schlag; 2008. 249p p.

86. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10073):1011-24.
87. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*. 2013;310:1473-81.
88. 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.
89. Sinn M, Liersch T, Gellert K, Messmann H, Bechstein WO, Waldschmidt D, et al. CONKO-005: Adjuvant therapy in R0 resected pancreatic cancer patients with gemcitabine plus erlotinib versus gemcitabine for 24 weeks-A prospective randomized phase III study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15).
90. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet*. 2016;388(10041):248-57.
91. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(33):5513-8.
92. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;358(9293):1576-85.
93. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1200-10.
94. Sierzega M, Popiela T, Kulig J, Nowak K. The ratio of metastatic/resected lymph nodes is an independent prognostic factor in patients with node-positive pancreatic head cancer. *Pancreas*. 2006;33(3):240-5.
95. Mdel CG-M, Sabater-Orti L, Ferrandez-Izquierdo A. Pathology handling of pancreatoduodenectomy specimens: Approaches and controversies. *World J Gastrointest Oncol*. 2014;6(9):351-9.

96. Campbell F, Smith RA, Whelan P, Sutton R, Raraty M, Neoptolemos JP, et al. Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. *Histopathology*. 2009;55(3):277-83.
97. Swords DS, Firpo MA, Scaife CL, Mulvihill SJ. Biomarkers in pancreatic adenocarcinoma: current perspectives. *Onco Targets Ther*. 2016;9:7459-67.
98. Hata S, Sakamoto Y, Yamamoto Y, Nara S, Esaki M, Shimada K, et al. Prognostic impact of postoperative serum CA 19-9 levels in patients with resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(2):636-41.
99. Turrini O, Schmidt CM, Moreno J, Parikh P, Matos JM, House MG, et al. Very high serum CA 19-9 levels: a contraindication to pancreaticoduodenectomy? *J Gastrointest Surg*. 2009;13(10):1791-7.
100. Kondo N, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Hashimoto Y, et al. Prognostic impact of perioperative serum CA 19-9 levels in patients with resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(9):2321-9.