

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie,
Klinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Jens Werner



**Präoperative Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen
und grenzwertig resektablen Pankreastumoren**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Daniel Anton Herbert Schmid

aus Überlingen

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Jan G. D'Haese

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Reinhard Zachoval
PD Dr. Christine Schmid-Tannwald

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Maximilian Weniger

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 05.05.2022

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | EINLEITUNG | 6 |
| 1.1 | Das Pankreaskarzinom | 6 |
| 1.1.1 | Epidemiologie | 6 |
| 1.1.2 | Ätiologie und Risikofaktoren | 9 |
| 1.1.3 | Pathologie..... | 11 |
| 1.1.4 | Diagnose | 13 |
| 1.1.5 | Therapieoptionen | 14 |
| 1.1.6 | Prognose..... | 16 |
| 1.2 | Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapien..... | 17 |
| 1.3 | Problemstellung..... | 18 |
| 2 | MATERIAL UND METHODEN | 20 |
| 3 | ERGEBNISSE..... | 23 |
| 3.1 | Patientencharakteristika..... | 23 |
| 3.2 | Ansprechen auf die neoadjuvante Behandlung | 24 |
| 3.3 | Chirurgische Eingriffe und Resektionsraten | 26 |
| 3.4 | Resektionsraten nach zusätzlicher neoadjuvanter Radiochemotherapie | 28 |
| 3.5 | Postoperative Morbidität | 28 |
| 3.6 | Postoperative Histologie..... | 28 |
| 3.7 | Überleben nach neoadjuvanter Behandlung..... | 30 |
| 3.8 | Die Auswirkung von Gefäßresektionen auf das Überleben | 31 |
| 3.9 | Überleben mit sowohl neoadjuvanter als auch adjuvanter Therapie..... | 32 |
| 4 | DISKUSSION | 35 |
| 5 | SCHLUSSFOLGERUNG | 42 |
| 6 | ZUSAMMENFASSUNG..... | 43 |
| 7 | LITERATURVERZEICHNIS..... | 45 |
| 8 | ANHANG..... | 51 |
| 8.1 | Abbildungsverzeichnis | 51 |
| 8.2 | Tabellenverzeichnis..... | 52 |
| 8.3 | Danksagung | 53 |
| 8.4 | Eidesstattliche Erklärung..... | 54 |

Abkürzungen

| | |
|-----------|---|
| PDAC | Pancreatic ductal adenocarcinoma |
| WHR | Waist-hip ratio |
| FPC | Familiar pancreas carcinoma |
| IGF-1 | Insulin-like-growth-factor 1 |
| FAMM | Familial atypical multiple mole melanoma syndrome |
| HNPCC | Hereditary non-polyposis colorectal cancer |
| PanIN | Pancreatic intraepithelial neoplasia |
| IPMN | Intraductal papillary mucinous neoplasia |
| BRPC | Borderline resectable pancreatic cancer |
| LAPC | Locally advanced pancreatic cancer |
| PPPD | Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy |
| FFX | Folfirinox |
| GEM | Gemcitabine monotherapy |
| GNP | Gemcitabine plus nab-paclitaxel |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor |
| EGFR | Epidermal cell growth factor receptor |
| ESMO | European society for medical oncology |
| ASA-Score | American society of anesthesiologists' physical status classification |
| NCCN | National comprehensive cancer network |
| IQR | Interquartile range |
| CT | Computer tomography/Computertomographie |
| MRI/MRT | Magnetic resonance imaging/Magnetresonanztomographie |
| CTC | Common toxicity criteria |
| SD | Stable disease |
| PD | Progressive disease |
| BSC | Best supportive care |
| TNM | Tumor, Lymphknoten, Metastasen |
| ITT | Intention-to-treat |
| DFS | Disease-free survival |
| POPF | Postoperative pancreatic fistula |

1 EINLEITUNG

1.1 Das Pankreaskarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Pankreaskarzinom gehört zu den aggressivsten Tumorerkrankungen des Menschen und ist nach wie vor noch mit einer sehr schlechten Prognose verbunden. Während es in der Häufigkeitsverteilung der Tumorerkrankungen beider Geschlechter addiert weltweit an vierzehnter Stelle steht, nimmt es gleichzeitig in der Statistik der tödlich verlaufenden Krebserkrankungen den siebten Platz ein und verursacht insgesamt über 432.242 Todesfälle pro Jahr [1,2].

Der Statistik der „Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.“ [<https://www.gekid.de/>] zufolge lag 2016 die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland für beide Geschlechter bei 18.370 und die Mortalität bei 18.052. Zum Vergleich: 2004 waren es noch 12.900 Neuerkrankungen. Hier prognostiziert das „Zentrum für Krebsregisterdaten“ des Robert Koch-Instituts für das abgeschlossene Jahr 2020 in Deutschland bereits eine geschlechteraddierte Anzahl Neuerkrankter von 19.900 [<https://www.krebsdaten.de/bauchspeicheldrüsenkrebs>] und damit eine weitere Steigerung [3].

Das Pankreaskarzinom befand sich in Deutschland laut „Zentrum für Krebsregisterdaten“ des Robert Koch-Instituts 2016 bei den Männern auf dem 10. und bei den Frauen auf dem 6. Platz der häufigsten Tumorlokalisationen aller Krebsarten, den nicht-melanotischen Hautkrebs ausgeschlossen (Abb. 1.1). Die Statistik der häufigsten krebsassoziierten Todesfälle in Deutschland betrachtend wird klar, dass das Pankreaskarzinom hier deutlich höher, nämlich bei beiden Geschlechtern auf dem vierten Platz rangiert [3] (Abb. 1.2).

PROZENTUALER ANTEIL DER HÄUFIGSTEN TUMORLOKALISATIONEN AN ALLEN KREBSNEUERKRANKUNGEN IN DEUTSCHLAND 2016 (Ohne nicht-melanotischen-Hautkrebs)

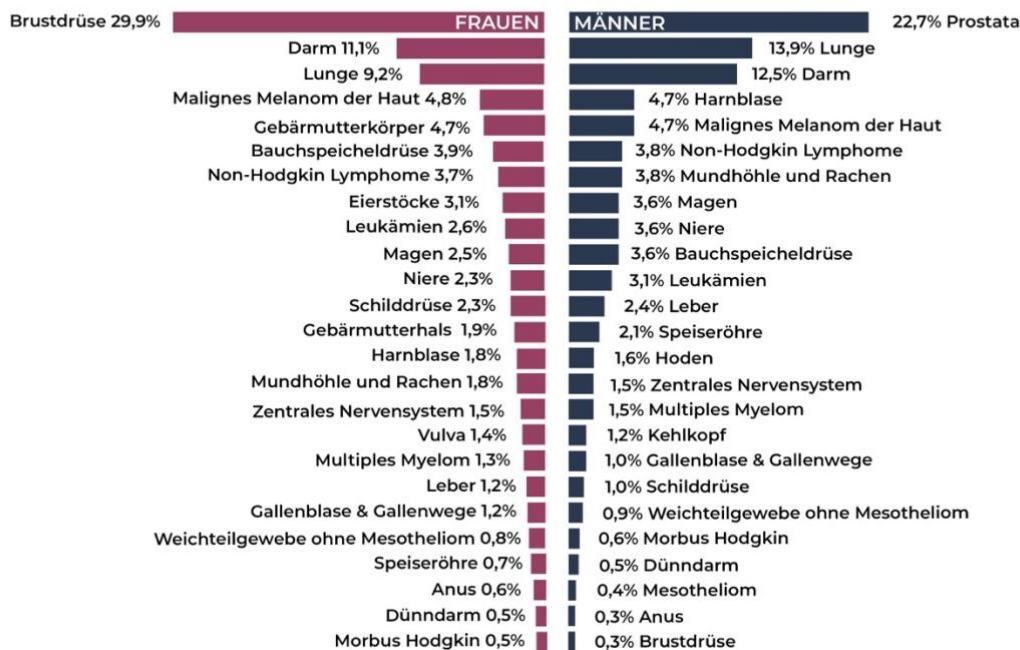


Abb. 1.1 Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2016, außer nicht-melanotischem Hautkrebs, modifiziert nach RKI

PROZENTUALER ANTEIL KREBSASSOZIIERTER TODESFÄLLE IN DEUTSCHLAND 2015

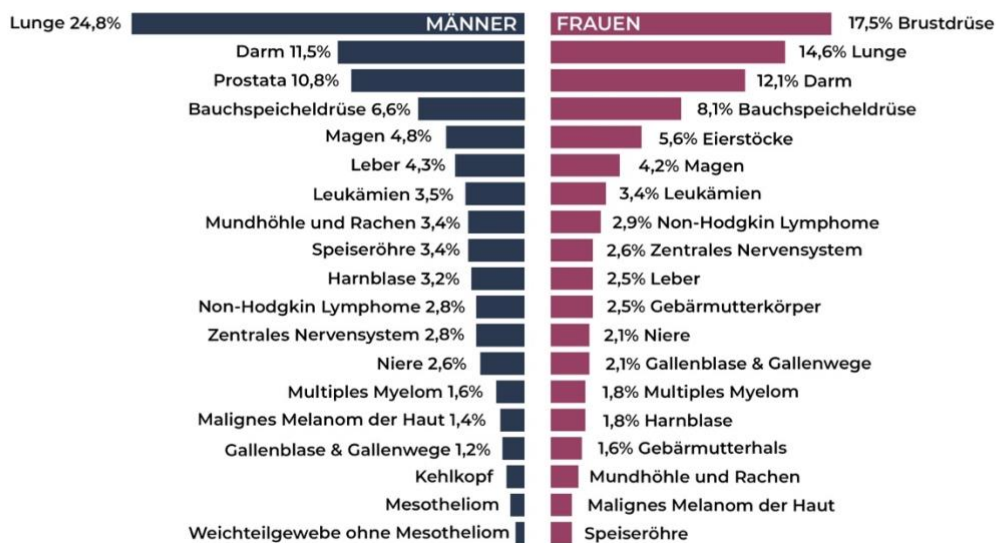


Abb. 1.2 Prozentualer Anteil krebsassoziierter Todesfälle in Deutschland 2015, modifiziert nach RKI

Und die Tendenz ist auch hier steigend. Eine in den USA durchgeführte Studie prognostiziert beispielsweise, dass das duktales Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse (PDAC), welches mit über 90% den häufigsten malignen Pankreastumor darstellt, im Jahr 2030 in den Vereinigten Staaten bereits auf den zweiten Platz der Krebs – assoziierten Todesfälle vorrücken wird. Dies wurde errechnet auf Basis der zwischen 1973 und 2014 festgestellten, altersstandardisierten Inzidenzrate, welche einen jährlichen Anstieg von 1.03% verzeichnete [4,5]. Ein Grund für das sukzessive Ansteigen des Pankreaskarzinoms in Inzidenz und Mortalität ist, dass es eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist und folglich aufgrund der, vor allem in Industrienationen manifesten, demografischen Entwicklung auch kontinuierlich zunimmt. Dementsprechend befindet sich der Manifestationsgipfel für Männer bei ca. 72 Jahren und für Frauen bei ca. 76 Jahren [3,5,6].

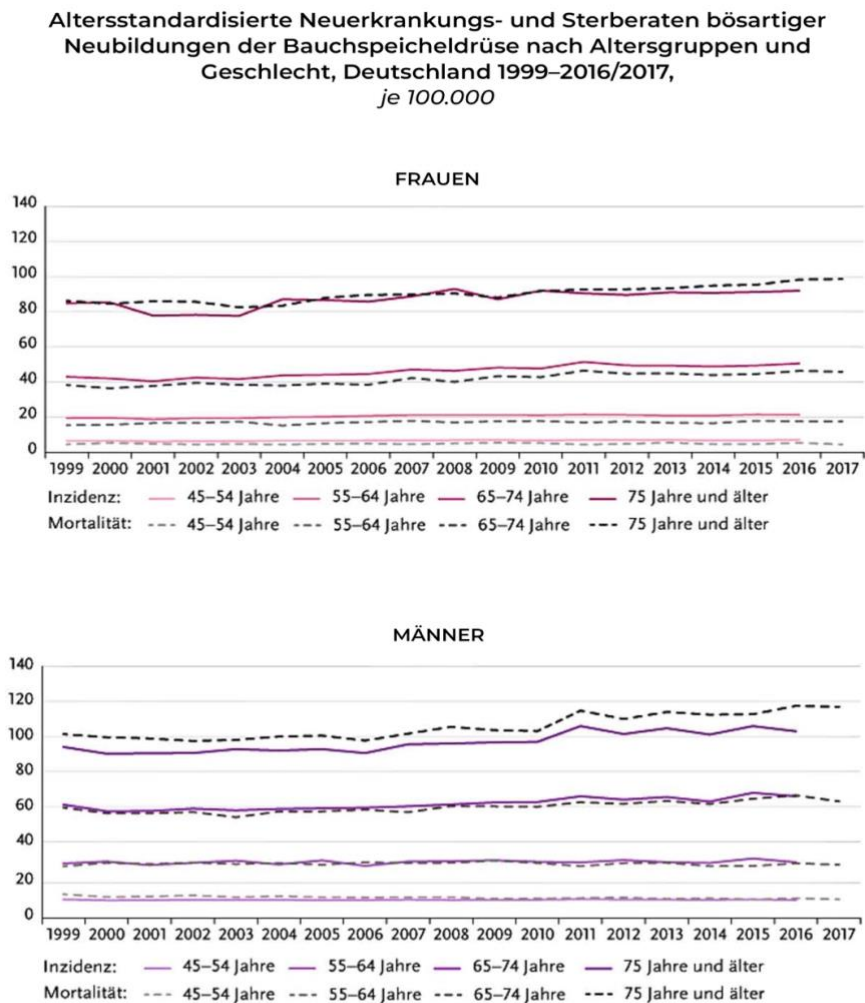


Abb. 1.3 Alters – und geschlechtsspezifische Inzidenz – und Mortalitätsrate des Pankreaskarzinoms, Deutschland 1999 – 2016/2017 je 100.000, modifiziert nach RKI

Kumulativ beträgt das Lebenszeitrisiko für Pankreaskarzinome etwa 1%, während bei mehr als 80% der Betroffenen der Tumor in einem Alter von über 50 Jahren auftritt [6,10].

Vorhandene, signifikante geografische Unterschiede in der Inzidenz von Pankreaskarzinomen bei Männern und Frauen (beispielsweise eine ca. 23-fach höhere Inzidenz in Tschechien oder Armenien im Vergleich zu Pakistan oder Guinea 2012 bei Männern, während bei Frauen die höchsten Neuerkrankungsraten in Nordamerika und die niedrigsten in Mittelfrika festgestellt wurden) lassen sich nur teilweise auf die Exposition von erwiesenen und vermuteten Risikofaktoren des Lebensstils oder der Umwelt zurückführen und sind weiterhin Gegenstand der Forschung [1].

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist gegenwärtig nur unvollständig erforscht. Es wird eine multifaktorielle Genese diskutiert, bei der genetische - sowie Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle spielen. Hier sind einige Risikofaktoren durchaus umstritten, während andere, wie ein höheres Lebensalter, welches sich unter anderem schon in der Statistik der alters – und geschlechtsspezifischen Inzidenz (Abb. 1.3) niederschlägt, allgemein anerkannt sind [3,10,23].

Ein häufig beschriebener Risikofaktor ist die Adipositas. Diese wird abhängig von der Studie anhand von BMI oder dem Taille-Hüftumfangs-Verhältnis (waist to hip-ratio = WHR) bestimmt, wobei insbesondere die mit der WHR quantifizierte, zentrale Adipositas mit einem Risikoanstieg für Pankreaskarzinome vergesellschaftet zu sein scheint [11-13]. Wie kürzlich publizierte Daten zeigen, kommt es bei einem Anstieg des WHR um 0,1 gleichzeitig zu einer Erhöhung des Risikos für Pankreaskarzinome von 27% [11].

Das Pankreaskarzinom wird auch in eine familiäre und eine sporadische Form unterteilt. Von einer familiären Prädisposition sind beispielsweise etwa 5-10% der Patienten betroffen, wobei der Begriff „Familiäres Pankreaskarzinom“ (FPC) verwendet wird, wenn in einer Familie bei zwei oder mehr erstgradig Verwandten ein Pankreaskarzinom auftritt [17]. Bei diesen

Personen steigt das Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung mit der Anzahl betroffener Verwandter. Man spricht von einem ca. 2,5-5-fach höherem Risiko bei einem erkrankten Familienmitglied, welches bei drei erkrankten Familienmitgliedern auf ein bis über 32-57-fach erhöhtes Risiko ansteigt [16].

Des Weiteren gilt die chronische Pankreatitis als wichtiger Risikofaktor [14,15]. Man vermutet hier, dass wiederholte DNA-Schäden durch anhaltende oder sequentielle Entzündungsvorgänge zu einer Ansammlung von genetischen Defekten führen und konsekutiv ihren Beitrag zur Entstehung des Pankreaskarzinoms leisten [14]. Folglich scheint ein sukzessiv ansteigendes Risikoprofil mit erhöhter Expositionsdauer naheliegend. Dies dient auch als Erklärungsansatz für die Tatsache deutlich höheren Risikos bei hereditären Pankreatitiden (Exposition von Geburt an) im Vergleich zu dem Risiko, dem Menschen mit Pankreatitiden äthyltoxischer Genese (maximal 40 Jahre) ausgesetzt sind [15].

C2-Abusus ist als Risikofaktor durch zahlreiche Fallkontroll – und Kohortenstudien belegt. Da Alkoholismus laut aktuellem Forschungsstand jedoch nur über das Verursachen einer chronischen Pankreatitis die Wahrscheinlichkeit von Pankreaskarzinomentstehungen anheben kann, wird es lediglich als indirekter Risikofaktor gewertet. Hier spricht man von einer Risikoverdopplung für Pankreaskarzinome [21,22].

Das erhöhte Risiko, dem man sich durch Nikotinabusus aussetzt, kann durch Beendigung desselben nach etwa 15 Jahren wieder dem der Normalbevölkerung angeglichen werden und scheint von der Anzahl der über die Jahre konsumierten Zigaretten abhängig zu sein [18-20].

Eng verknüpft mit dem Auftreten von Pankreaskarzinomen ist auch der Diabetes mellitus. Hierbei wird ein Auftreten des Diabetes mellitus sowohl ursächlich als auch als Folge des Pankreaskarzinoms diskutiert. Insbesondere die bei Diabetes mellitus Typ 2 vorherrschende Insulinresistenz und Hyperinsulinämie mit konsekutiver gesteigerter Aktivität von IGF-1 (Insulin-like-growth-factor 1) scheint über den Mechanismus der verstärkt stimulierten Zellproliferation eine auslösende Rolle zu spielen [22,23]. In anderen Studien spricht ein deutlich verminderter oder vollkommen verschwundener Diabetes mellitus nach erfolgreich durchgeführter Pankreas-OP dafür, dass dieser als Folge des Karzinoms verstanden werden kann [24].

Des Weiteren weist unter anderem eine Studie von Wolpin *et al.* darauf hin, dass Menschen mit der Blutgruppe A im Vergleich zu denen mit Blutgruppe 0 ein deutlich höheres Risiko aufweisen Pankreaskarzinome zu bekommen. Dies sei zum Beispiel auf Faktoren wie die Unterschiede in der Glycosyltransferasespezifität unter den Blutgruppen zurückzuführen [25]. Mehrere kürzlich durchgeführte Studien zeigen außerdem einen möglichen Zusammenhang zwischen dem im Magen-Darm-Trakt befindlichen Mikrobiom bzw. dessen Zusammensetzung und Bauchspeicheldrüsenkrebs auf. Hier bedarf es allerdings weiterer Forschung, um dies zu validieren und zu evaluieren, ob eine darauf abzielende Behandlungsmaßnahme in Frage käme [26].

Im Zuge dieser Forschungen stellte sich auch eine erhöhte Inzidenz und somit ein größeres Risiko für Pankreaskarzinome bei Patienten mit bekannten genetischen Syndromen, wie das hereditäre Mammakarzinom, das FAMM-Syndrom (familial atypical multiple mole melanoma syndrome), das Peutz-Jeghers-Syndrom, die hereditäre chronische Pankreatitis sowie das hereditäre nicht-polypöse kolorektale Karzinom (hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC), heraus, wobei das gehäufte Auftreten in einzelnen Familien hierdurch nur zu Teilen erklärt werden kann [27].

Für die eingangs erwähnten, umstrittenen Einflussfaktoren ist die Studienlage entweder uneinheitlich oder aber in nicht ausreichendem Maße vorhanden, um eine abschließende Beurteilung festhalten zu können. Beispiele hierfür wären *Helicobacter pylori*-Infektionen oder kontinuierlich hoher Konsum von heterozyklischen Aminen und polyzyklisch aromatischen Kohlenwasserstoffen, eine Gruppe von Karzinogenen, die unter anderem bei der Zubereitung von Fleisch unter Anwendung hoher Temperaturen entstehen [23].

1.1.3 Pathologie

Das duktales Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse (PDAC), das wie schon erwähnt, die weitaus häufigste Form des Pankreaskarzinoms ist, ist in 78% der Fälle im Pankreaskopf vorzufinden, wobei es hier zumeist zwischen Gallen- und Pankreasgang auftritt. Die beiden selteneren Lokalisationen im Pankreaskorpus und Pankreasschwanz sind in jeweils etwa 11% der Fälle Gegenstand der Therapie [29,32].

Das PDAC besitzt typischerweise eine desmoplastische Stromareaktion, welche in einer derben Konsistenz des Tumors resultiert, und ist zum Diagnosezeitpunkt meistens etwa 2-4 cm groß. Es findet häufig ein aggressives Wachstum in das peripankreatische Fettgewebe sowie eine perineurale Invasion und frühzeitige Metastasierung vor allem in regionären Lymphknoten, Leber und der Lunge statt [28,29].

Die pankreatischen intraepithelialen Neoplasien (PINS bzw. PanINs) sind nichtinvasive Vorläuferzellen des PDAC, die sich mikroskopisch noch weiter unterteilen lassen. Man unterscheidet hier PanIN I, welche sich weitgehend durch muzinöse Zellhypertrophien auszeichnen, von PanIN IB bzw. PanIN II mit duktalem bzw. flachen papillären Hyperplasien, versehen mit einigen Kernatypien wie Polaritätsverlusten oder Hyperchromasie [28-30,32]. Die PanIN III – Läsionen zeigen schwere duktaile Hyperplasien und Zellatypien und sind auf zellulärer Ebene dem Karzinom gleichzusetzen. Sie überschreiten jedoch nicht die Basalmembran (Abb. 1.4) [28-30,32].

Gleich den duktalem Pankreaskarzinomen nimmt die Inzidenz der PanINs mit ansteigendem Alter zu. Während bei unter Vierzigjährigen kaum höhergradige Läsionen dokumentiert werden konnten, stellte man bei 3% der Patienten, die in einem Alter von über 70 verstorben waren, PanIN III – Läsionen fest [28,30,32].

Aufgrund der Mutationen, die stellenweise vergleichbar mit denen des PDAC sind, gelten sie als Hochrisikoläsionen. Deshalb sollte bei einer R1-Resektion einer PanIN III, also einer Resektion, bei der ein auffällig gewordener, dysplastischer Bereich nicht vollständig entfernt wurde, eine Nachresektion erfolgen [29].

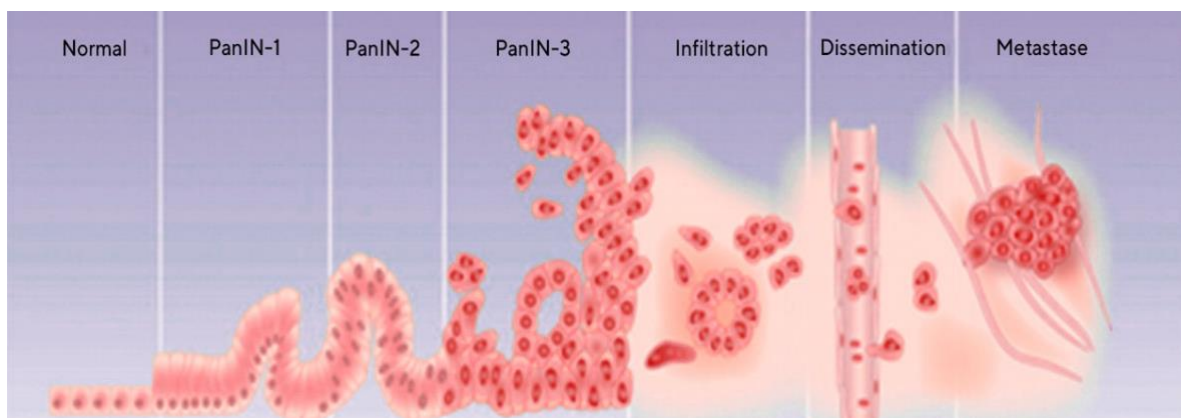


Abb. 1.4 Zellentartungsstadien des Pankreas, modifiziert nach Clinical Cancer Research 2012

Hiervon gilt es die Intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien (IPMN) abzugrenzen. Sie sind beschrieben als nichtinvasive, schleimproduzierende, meist papilläre Neoplasien, die überwiegend von den pankreatischen Hauptgängen und sekundären Gängen ausgehen [30]. Insbesondere wenn der Hauptgang betroffen ist, können sich IPMNs zu invasiven Strukturen entwickeln, weshalb in diesem Fall eine Resektion als indiziert angesehen wird, während ein chirurgisches Vorgehen bei Befall der Seitenäste umstritten ist [30,32].

Das undifferenzierte pleomorphe Pankreaskarzinom gilt als Variante des duktales Adenokarzinoms. Ebenso werden das adenosquamöse sowie das gemischt duktales endokrine Pankreaskarzinom als duktales Adenokarzinomvarianten gezählt [29].

1.1.4 Diagnose

Trotz anhaltender und voranschreitender Forschung ist die Prognose für Patienten mit PDAC immer noch schlecht, was hauptsächlich der Tatsache geschuldet ist, dass sich Betroffene häufig erst in späten Stadien ärztlich vorstellen. Hier fällt die therapeutische Option der chirurgischen Resektion meist schon weg. Ursache dieses Umstandes sind die oft nur spärlich ausgeprägten beziehungsweise in manchen Fällen nicht vorhandenen Frühsymptome, die zudem häufig nur eine sehr geringe Spezifität aufweisen. Beispiele hierfür sind ein unspezifischer persistierender Rückenschmerz, abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust oder ein neu aufgetretener Ikterus, meist vergesellschaftet mit dunkel verfärbtem Urin und acholischem Stuhlgang [2].

Außerdem sollte eine neu aufgetretene Verschlechterung eines bis dahin stabilen Diabetes mellitus an die Möglichkeit eines Pankreaskarzinoms als Ursache denken lassen, insbesondere wenn letzteres in Kombination mit den oben genannten Symptomen auftritt [2,31]. Eine systemische Manifestation könnte des Weiteren Symptome wie sehr rapiden Gewichtsverlust, Anorexie und thromboembolische Ereignisse nach sich ziehen [31].

Valide Screeningverfahren für Pankreaskarzinome in unselektierten Bevölkerungsgruppen sind bis zum heutigen Tage nicht existent, was auch daran liegt, dass das Lebenszeitrisiko nur ca. 1% beträgt. Lediglich bestimmten Personen mit einer Vorgeschichte von familiären Pankreaskarzinomen wird zu einem Screening geraten [2].

Erst nachdem mittels bildgebender Diagnostik eine Raumforderung detektiert worden ist, ist die Bestimmung des Tumormarkers CA-19-9 indiziert, da dieser einen sehr niedrigen positiven prädiktiven Wert hat und somit zum Massenscreening untauglich ist. Er wird anschließend hauptsächlich zur Kontrolle des Therapieerfolges, der Prognoseeinschätzung und als Marker für Rezidive verwendet [2,31].

1.1.5 Therapieoptionen

Während nur bei 10-20% der Patienten ein resektabler Tumor festgestellt werden kann (T0-3, N0-1), stellt man bei 30-40% grenzwertig resektable Pankreaskarzinome (BRPC) und lokal fortgeschrittene (LAPC) (T4, jedes N, M0) oder bei 50 - 60% sogar metastasierte (M1) und damit definitiv inoperable Stadien fest [36,37].

Den mit grenzwertig resektablen- oder lokal fortgeschrittenen Stadien diagnostizierten Patienten wurde früher zumeist nur eine palliative Chemotherapie angeboten. Die schlussendlich chirurgisch erfolgreiche Resektion (R0) ist jedoch weiterhin die einzig verfügbare kurative Behandlungsoption und kann laut aktueller Daten die geschätzte mediane 5-Jahres-Überlebensrate mithilfe effektiver flankierender, chemotherapeutischer Maßnahmen signifikant auf bis zu über 40% anheben [34-36,49]. Verglichen mit der relativen 5-Jahres-Überlebensrate aller mit PDAC diagnostizierten Patienten in Deutschland von 9% [3] (Abb. 1.5) ist das ein großer Erfolg. So stellt sich hier die Frage, wie man mehr Patienten mit BRPC/LAPC dem Status „resektabel“ zuführen könnte.

Sollte es gelingen, Patienten diesem Status zuzuführen oder aber eine frühe Diagnose zu stellen, welche von vorneherein eine Resektabilität des Tumors gewährleistet, so greift bei Pankreaskopftumoren die Operation nach Kausch-Whipple als klassisches chirurgisches Verfahren. Hierbei werden neben dem Pankreaskopf auch der distale Magen inklusive rechtsseitigem Omentum majus, Gallenblase, Ductus choleduchus, Duodenum, proximales Jejunum sowie sämtliche peripankreatische Lymphknoten entfernt. Zusätzlich entnimmt man die Lymphknoten im Ligamentum hepatoduodenale sowie präkaval [33,40,39,46].

Die pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie (PPPD) nach Traverso-Longmire ist eine häufig angewendete Variante der Whipple'schen Operation. Während ebenfalls eine Resektion von Pankreaskopf, Lymphknoten und Gallenblase erfolgt, kommt es jedoch im

Gegensatz zur OP nach Kausch Whipple lediglich zu einer Teilresektion des Duodenums und des distalen Ductus choleduchus. Der distale Magen wird nicht reseziert.

Die Standardtherapieform bei operablen, im Pankreasschwanz lokalisierten Karzinomen stellt die Pankreaslinksresektion mit Splenektomie dar [33,39,41,46].

Sollte jedoch bereits ein metastasiertes Stadium vorliegen, so brächte ein Resektionsversuch nach aktueller Datenlage keinen Überlebensvorteil [33]. Hier ist unter Absprache mit dem Patienten und Berücksichtigung seines Allgemeinzustandes die Indikation zur palliativen Chemotherapie zu stellen, wobei die Symptom – und Ikteruskontrolle im Vordergrund stehen. Das aktuell hierfür empfohlene Medikament ist Gemcitabin, das entweder in Form einer Monotherapie oder alternativ in Kombination mit Erlotinib, einem EGF-Rezeptortyrosinkinaseinhibitor, verabreicht wird [33]. Das FOLFIRINOX-Regime konnte demgegenüber in großen klinischen Studien einen deutlichen Überlebensvorteil verzeichnen und wird deshalb ebenso in den Leitlinien empfohlen [33]. Allerdings kann FOLFIRINOX (FFX) aufgrund der höheren Toxizität erst nach Evaluierung des Patientenzustandes und nur bei Ermittlung eines günstigen Risikoprofils zum Einsatz kommen [2,33,42]. Auch die Kombinationstherapie aus Gemcitabin und nab-Paclitaxel gilt als vielversprechende und potente Option mit jedoch ebenfalls etwas höheren Nebenwirkungsraten als die Gemcitabin Monotherapie [33,43].

Nach der Einführung der palliativen Chemotherapie-Schemata FFX und Gemcitabin/nab-Paclitaxel (GNP) in metastasierten Stadien hat jedenfalls ein Teil der spezialisierten Behandlungszentren FFX und GNP übernommen, um dies auch neoadjuvant bei Patienten mit LAPC und BRPC anzuwenden [42,43,61].

Inzwischen werden immer mehr Patienten mit verschiedenen Chemotherapie-Schemata behandelt, vor dem Hintergrund, dass eine hierdurch mögliche Tumorverkleinerung die Wahrscheinlichkeit einer durchführbaren chirurgischen Resektion steigert [50-52].

Als Alternative zu den klassischen Radio – oder Chemotherapien werden „targeted therapies“ mittels verschiedener Antikörper bei manchen Patienten verwendet. Hier kann zielgerichtet auf molekulare Strukturen, die in der Tumorzellbiologie eine entscheidende Rolle spielen, eingewirkt werden [44].

Zu den mittlerweile für den klinischen Gebrauch zugelassenen Substanzen gehören zum Beispiel Cetuximab, ein Anti-EGFR-Antikörper („epidermal cell growth factor receptor“), und Bevacizumab, ein Anti-VEGF-Antikörper („vascular endothelial growth factor“). Durch

den raschen Zuwachs an theoretischem Wissen über molekulare Signalwege in Karzinomzellen steht der modernen Medizin ein immer breiter werdendes Spektrum möglicher pharmakologischer Zielstrukturen in der Erforschung und Entwicklung neuer antineoplastischer Medikamente zur Verfügung [38,43,44].

Neue experimentelle Therapieansätze wie die Immunonkologie, die mit onkolytischen Viren arbeitet, oder die Gen-Editing Technologien haben sich in mehreren präklinischen Studien als vielversprechend herausgestellt und werden aktuell in klinischen Studien getestet [45, 48].

1.1.6 Prognose

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) bildet den Großteil aller Bauchspeicheldrüsenkarzinome und hat gleichzeitig die schlechteste Prognose. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 9% (Abb. 1.5) und einer mittleren Überlebensdauer von 4-6 Monaten nach Diagnosestellung weist es neben dem Mesotheliom die niedrigsten Überlebensraten aller Krebserkrankungen auf [3,39,47]. Die chirurgische Resektion ist nach wie vor die einzige kurative Behandlungsoption, deren Effektivität jedoch erst durch begleitende Chemotherapien signifikant gesteigert wird. Laut kürzlich publizierter Daten kann so für Patienten, bei denen dieser Eingriff möglich ist, die 3-Jahres-Überlebensrate auf 64.3% und die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate potentiell auf bis zu über 40% angehoben werden [49]. Es wurden neben leicht abnehmenden Morbiditäts – und Mortalitätsraten moderate Fortschritte im langfristigen Überleben speziell für bestimmte Untergruppen festgestellt. Dies ist beispielsweise abhängig von Tumorbiologie, präoperativer Verfassung des Patienten, dem OP-Verlauf und Blutverlust [47]. Jedoch bleiben die langfristigen Überlebensraten insbesondere für inoperable Patienten weiterhin frustrierend gering und es konnten trotz intensiver Forschung und multilateraler Therapieansätze bisher keine großen Fortschritte gemacht werden. [47,49]

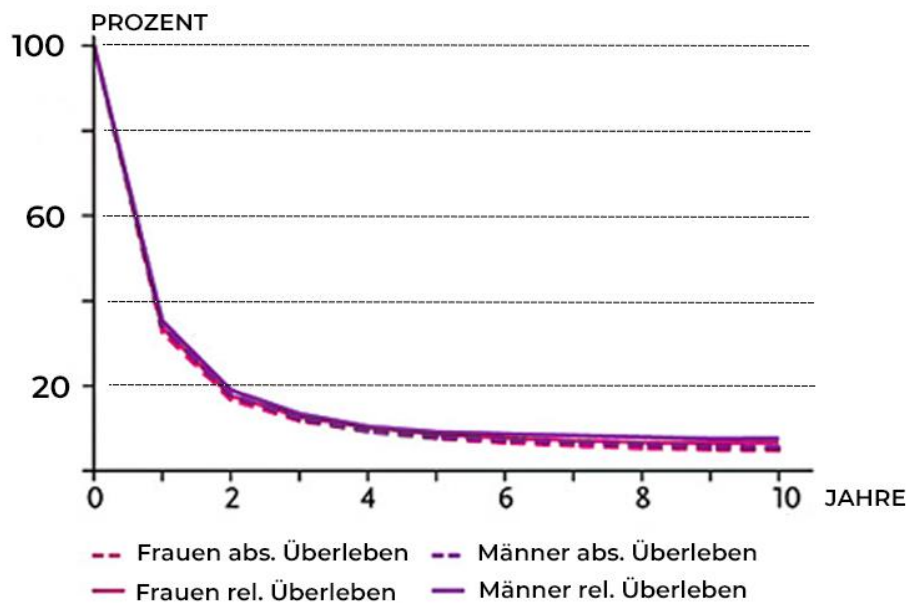


Abb. 1.5 Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, nach Geschlecht, Deutschland 2015 – 2016, modifiziert nach RKI

1.2 Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapien

Obwohl neoadjuvante Therapieansätze weit verbreitet sind, ist es unklar, welches der zur Verfügung stehenden Chemotherapieregime die bestmöglichen Überlebensraten garantiert. Des Weiteren gibt es keine Daten oder Guidelines zur adjuvanten Therapie bei Patienten, die sich zuvor erfolgreich einer neoadjuvanten Therapie mit anschließender chirurgischer Resektion unterzogen haben [49].

Eine Reihe von kürzlich durchgeführten, monozentrischen Studien brachten in den meisten Fällen sehr ermutigende und zukunftssträchtige Daten durch die neoadjuvante Behandlung mit FFX bei LAPC und BRPC hervor. Es blieb jedoch weiterhin unklar, inwiefern sich diese Ergebnisse auch auf andere Therapiezentren oder sogar kontinentweit übertragen lassen könnten [50-52].

Darüber hinaus bestehen zwischen den Ergebnissen aus mehreren Studien mit großen Patientenzahlen teilweise große Unterschiede. So konnten laut einer Studie von Gemenetzis *et al.* (n=415) aus dem Jahr 2018 schlussendlich 20% (n=84) der Patienten mit LAPC nach FFX – oder gemcitabinbasierter neoadjuvanter Therapie reseziert werden [51], während es in einer

Studie von Hackert *et al.* (n=575; 2016) nach vergleichbarer neoadjuvanter Behandlung bei 50.8% (n=292) zur Resektion kam [50]. In einer weiteren Studie vollführte man sogar bei bis zu 78% einen chirurgischen Eingriff nach neoadjuvanter FFX bei LAPC [52].

Trotz der in all diesen Studien angehobenen Resektionsraten und dem verbesserten Gesamtüberleben zeigen die Resektionsratenunterschiede eine signifikante Ambiguität in Bezug auf die Ermittlung einer global stimmigen Resektionsrate auf für derzeit neoadjuvant angewendete Therapieregime bei grenzwertig resektablen – und lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen (BRPC/LAPC) [50-52]. Dass die ausschlaggebende Messung der therapeutischen Effektivität neoadjuvanter Maßnahmen hierdurch beeinflusst werden könnte, scheint offensichtlich.

Kürzlich vorgestellte Daten zu adjuvant angewendetem mFFX und Gemcitabin/Capecitabin bei resektablem PDAC (PRODIGE 24/CCTG PA.6-trial, ESPAC-4-trial) haben die Überlegenheit von insbesondere mFFX gegenüber der Gemcitabin-Monotherapie (GEM) für bestimmte Patientengruppen zeigen können [49,73]. Die ESMO (European Society for Medical Oncology) hat daraufhin (2019) die Empfehlung zur Monotherapie mit Gemcitabin (GEM) als Standard bei LAPC abgeändert und empfiehlt nun mFFX für Patienten in guter körperlicher Verfassung. GEM wird derzeit nur noch für Patienten in nicht ausreichend gutem Zustand empfohlen [<https://www.esmo.org/guidelines>, 53].

Außerdem haben die Daten (PRODIGE 24/CCTG PA.6-trial) die Hypothese aufgeworfen, dass adjuvantes FFX bei bereits neoadjuvant behandelten und tumorresezierten Patienten zusätzlich die Lebenserwartung steigern könnte [49]. Das wiederum macht einen Vergleich der therapeutischen Ergebnisse insbesondere von monotherapeutisch verabreichtem, adjuvanter Gemcitabin und den mutmaßlich deutlich effizienteren Therapieregimen FFX und Gemcitabin plus nab-paclitaxel nach bereits erfolgter neoadjuvanter Behandlung höchst relevant [42,49,53].

1.3 Problemstellung

Für Patienten mit Pankreaskarzinom gilt die chirurgische Resektion weiterhin als einzig kurative Therapie. Ein bedeutender Teil der Patienten wird mit lokal fortgeschrittenen Tumoren diagnostiziert, die man herkömmlicherweise palliativ behandelte, neueren Daten

zufolge aber mit Hilfe von neoadjuvanten Behandlungen einer Resektion zugeführt werden kann.

Grundlage dieser Arbeit ist die retrospektive, multizentrische und multinationale Studie „Respect“. Sie vergleicht gängige neoadjuvante Chemotherapeutika bezüglich deren therapeutischer Wirksamkeit bei Patienten mit BRPC oder LAPC, die nicht unmittelbar für eine Resektion in Frage kommen. Hierbei werden vornehmlich die bereits erwähnten, gängigen Behandlungsoptionen (monotherapeutisches Gemcitabin (GEM) im Vergleich zu Kombinationstherapieschemata Folfirinox (FFX) und Gemcitabin plus nab-paclitaxel (GNP)) untersucht. Ein weiterer Fokus liegt auf der Untersuchung des Effektes von adjuvanten Therapien nach abgeschlossener neoadjuvanter Behandlung und erfolgter chirurgischer Resektion.

2 MATERIAL UND METHODEN

Mithilfe einer Onlinedatenbank wurden von sieben Pankreaszentren aus vier verschiedenen Ländern Daten gesammelt.

RESPECT – Material und Methoden *Ausschnitt der Onlinedatenbank*



Please enter the characteristics of the pr

| |
|---|
| <p>* Date of initiation of therapy</p> <input type="text"/> |
| <p>* Type of therapy that was <u>initially</u> administered Choose one of the following answers</p> <p><input type="radio"/> FOLFIRINOX (Conroy et al., NJEM 2011, click here)</p> <p><input type="radio"/> Gemcitabine</p> <p><input type="radio"/> Gemcitabine + nab-Paclitaxel</p> <p><input type="radio"/> Gemcitabine + Erlotinib</p> <p><input type="radio"/> Chemoradiotherapy</p> <p><input type="radio"/> Other: <input type="text"/></p> |
| <p>* Was the dose of the initially chosen therapy reduced?</p> <p><input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No</p> |

Abb. 2.1 Ausschnitt der für RESPECT verwendeten Onlinedatenbank

Die Kollektion der Daten wurde als Projekt innerhalb des Programms „Pancreas 2000“ vorgenommen, welches eine EAC-CME-akkreditierte Initiative des europäischen Pankreasclubs für junge Gastroenterologen, Chirurgen, Radiologen und andere Ärzte nach dem Studium ist, die eine Spezialisierung in Richtung Pankreatologie anstreben. Zunächst holten wir jedoch die Zusage der jeweiligen örtlichen Ethikkommission und der Datenschutzbehörden ein. Als diese allesamt vorlagen, begann der Vorgang der Datenerhebung.

Meine Aufgabe bestand hierbei darin, die Datensammlung innerhalb der allgemein-, viszeral- und transplantationschirurgischen Klinik der LMU zu sichten und diese in Papierform sowie elektronisch zusammenzutragen. Im Zuge dessen untersuchte ich diese auf etwaige Lücken in Bezug auf die für uns wichtigen Eckpunkte. Hier ging es um die Art und die Eigenschaften der neoadjuvanten- und adjuvanten Behandlungsschemata, das Ansprechen der jeweiligen Therapie sowie die Art und den Verlauf der chirurgischen Eingriffe. Des Weiteren spielten Schema und Verlauf der palliativen Behandlung, Morbidität und Mortalität der Patienten sowie der Gesamtüberlebenszeitraum eine Rolle.

Bei lückenhafter Dokumentation galt es für mich diese zum Beispiel mittels Durchforschung der archivierten Patientenakten zu schließen, um den Krankheitsverlauf aller Patienten umfassend festhalten zu können. Wichtig war bei der Datendurchsicht außerdem jeden einzelnen Patienten darauf zu prüfen, ob er oder sie retrospektiv tatsächlich die Einschlusskriterien und nicht eventuell doch eines der Ausschlusskriterien (siehe unten) der Respect-Studie erfüllte. Bei Eingang der Daten aus den anderen beteiligten Therapiezentren führte ich hier ebenfalls eine Untersuchung auf die oben genannten Aspekte durch.

Nachdem ich alle Daten beisammen und geprüft hatte, ging es darum diese mithilfe einer Excel Tabelle zu sortieren und in die eigens dafür installierte Datenbank (Abb. 2.1) zu integrieren.

Um eine einheitliche Diagnosestellung von BRPC oder LAPC gewährleisten zu können, hielten wir die Zentren dazu an, die Kriterien der von NCCN etablierten Richtlinien zu nutzen [54].

Die Art des jeweiligen neoadjuvanten Behandlungsschemas legte man in multidisziplinären Tumorkonferenzen, die an jedem Zentrum abgehalten wurden, fest, während man Gewebeproben und Resektionsränder an den Zentren individuell und mit Hilfe des Leeds pathology protocol evaluierte [55].

In die Datensammlung wurden ausschließlich Patienten einbezogen, die sich nach diagnostiziertem BRPC oder LAPC zwischen Januar 2011 und Juni 2017 einer neoadjuvanten Therapie unterzogen hatten und die in der minimalen Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten zur Verfügung standen. Ausgeschlossen aus der aktuellen Studie hingegen wurden Patienten, die man intraoperativ bestrahlt - oder mit irreversibler Elektroporation abladiert hatte.

Zusätzlich zu den miteinbezogenen, demografischen Patienteneigenschaften beurteilte man anhand der „American Society of physical status classification“ (ASA-score) etwaige

vorhandene Komorbiditäten. Informationen hierzu holte man entweder direkt von den operierten Patienten ein oder trug diese im Falle der nicht chirurgisch behandelten Patienten retrospektiv zusammen [56]. Die RECIST-Kriterien [57] zogen wir heran, um das radiologische Ansprechen auf die Therapie einzuordnen, welches entweder durch multidisziplinäre Entscheidungen oder durch retrospektive Evaluation an jedem der Therapiezentren ermittelt wurde.

Schlussendlich führte ich die Datenanalyse mit GraphPad Prism Version 8 und SPSS Version 25 durch. Die statistische Analyse wurde je nach Erforderlichkeit unter Anwendung von Man-Whitney U, ANOVA, chi-square oder Fishers exact test durchgeführt, während wir für den Vergleich der Patientenüberlebensraten Kaplan-Meier Kurven, Gehan-Breslow-Wilcoxon und den log-rank (Mantel-Cox) Test verwendeten. Zweiseitige P-Werte wurden mit einem Alpha-Level von 0.05 berechnet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientencharakteristika

Insgesamt haben wir die Daten von 239 Patienten in die Studie einbezogen, von denen 135 mit FFX, 38 mit GNP und 16 mit GEM Monotherapie behandelt wurden.

Therapien mit $n \leq 10$ Patienten, inklusive derer, die man mit Radiochemotherapie behandelte (RCT; $n=7$), sowie die Kohorten, deren Schemata nicht den aktuellen NCCN Richtlinien [54] entsprachen, wurden hier (Tabelle 3.1) unter der Kategorie „Andere“ subsumiert und umfassten alles in allem 50 Patienten.

| Behandlungsschema | N |
|--|----------|
| Capecitabin + Oxaliplatin | 4 |
| Cisplatin + Etoposid | 1 |
| FOLFOX | 10 |
| GEM + Capecitabin | 6 |
| GEM + Cisplatin | 1 |
| GEM + Cisplatin + Epiadriamycin + Capecitabine | 1 |
| GEM + Erlotinib | 2 |
| GEM + Oxaliplatin | 15 |
| Nordic FLOX | 2 |
| RCTx | 7 |
| Monotherapie Oxaliplatin | 1 |

Tabelle 3.1 Neoadjuvante Therapien klassifiziert als „Andere“

Die Geschlechterverteilung gestaltete sich über alle Formen der neoadjuvanten Therapie hinweg gleichmäßig, wobei 126 der Einbezogenen Frauen waren, was 53% entspricht.

Der Altersmedianwert aller Patienten betrug 65 Jahre bei einem Interquartilsabstand (IQR) von 57-70 Jahren. Die Patienten, denen das FFX Schema verabreicht wurde, waren im Schnitt deutlich jünger als diejenigen, die man mit der GEM Monotherapie ($p<0.0001$) und anderen als FFX, GEM oder GNP ($p=0.01$) behandelte. Außerdem war der errechnete ASA-Score signifikant höher bei Patienten, die die GEM Monotherapie bekamen (Medianwert ASA = 3), als bei Patienten, denen man FFX (Medianwert ASA = 2; $p<0.001$), GNP (Medianwert ASA

= 2; p = 0.02) oder andere Therapieschemata (Medianwert ASA = 2; p = 0.001) verabreichte (Tabelle 3.2).

| Variable | FFX | GEM | GNP | Andere | P-Wert (FFX, GEM, GNP, andere) | Insgesamt |
|---------------------------------|------------|------------|--------------|--------------|---|------------|
| Patientenzahl | 135 | 16 | 38 | 50 | | 239 |
| Alter (Median, IQR) | 62 (55-68) | 71 (68-76) | 66.5 (59-71) | 67.5 (62-71) | <0.0001 | 65 (57-70) |
| Weiblich | 66 (49%) | 7 (44%) | 24 (63%) | 29 (58%) | 0.32 | 126 (53%) |
| ASA - Score (Median) | 2 | 3 | 2 | 2 | <0.001 | 2 |

Tabelle 3.2 Patientencharakteristika

Die Diagnosestellung BRPC und LAPC wurde für 181 Patienten (75.7%) anhand von computertomographischer Bildgebung (CT), für 10 Patienten (4.2%) mittels Magnetresonanztomographie (MRT), für 27 Patienten (11.3%) durch eine explorative Laparotomie oder Laparoskopie und für 21 Patienten (8.7%) anhand von MRT oder CT und zusätzlich endoskopischem Ultraschall gewährleistet. Abgesehen von neun Patienten wurde bei allen (96.2 %) die Diagnose PDAC durch entweder Histologie oder Zytologie bestätigt. Der Medianwert der Nachbeobachtungszeit betrug 20.5 Monate bei einem Interquartilsabstand 13.2 – 30.3 Monaten.

3.2 Ansprechen auf die neoadjuvante Behandlung

Die Patienten, die man mit dem FFX Schema behandelte, erhielten im Median sechs Zyklen, während für die GEM Monotherapie und die GNP Kombinationstherapie ein Median von drei beziehungsweise vier ermittelt wurde. Die mit GEM behandelten Patienten wiesen einen höheren Anteil (37.5%) an, nach den vom National Cancer Institute entwickelten Common

Toxicity Criteria (CTC), therapiebedingten Toxizitätsgraden drei und vier (schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse) [58] auf. Dieser Wert fiel bei den mit den Therapieschemata FFX mit 9.6% ($p = 0.001$) oder GNP mit 2.6% ($p < 0.001$) Behandelten im Vergleich geringer aus (Tabelle 3.3).

| Variable | FFX | GEM | GNP | P-Wert (FFX, GEM, GNP) | Insgesamt |
|---|--------------|---------------|---------------|---------------------------------|--------------|
| Chemotherapie | | | | | |
| Anzahl der Zyklen (Median, IQR) | 6 (5-8) | 3 (1-6) | 4 (3-6) | - | 6 (4-8) |
| Zusätzliche Behandlung | 38 (28.1%) | 5 (31.3%) | 7 (15.6%) | 0.21 | 75 (31.4%) |
| Grad 3/4 Nebenwirkungen | 13 (9.6%) | 6 (37.5%) | 1 (2.6%) | <0.001 | 25 (10.5%) |
| RECIST Kriterien (Krankheit) | | | | | |
| Progressive (PD) | 16 (12%) | 6 (38%) | 2 (5%) | 0.004 | 36 (15%) |
| Stable (SD) | 39 (29%) | 9 (56%) | 15 (39%) | 0.06 | 81 (34%) |
| Partielles/komplettes Ansprechen | 80 (59.3%) | 1 (6.3%) | 21 (55.3%) | <0.001 | 122(51.0%) |
| CA19-9 (U/ml) | | | | | |
| CA19-9 vor Behandlung (Median, IQR) | 247 (48-794) | 295 (20-2884) | 130 (43-696) | 0.81 | 212 (43-750) |
| CA19-9 nach Behandlung (Median, IQR) | 47 (20-112) | 32 (12-178) | 27.5 (13-121) | 0.48 | 40 (15-136) |
| Resektionsrate | 103 (76.3%) | 7 (43.8%) | 32 (84.2%) | 0.006 | 179 (74.9%) |

Tabelle 3.3 Ergebnisse nach neoadjuvanter Behandlung

Der initialen Zuteilung und Behandlung durch eine der neoadjuvanten Optionen folgte bei 75 Patienten (31.4%) eine zusätzliche Therapie durch ein weiteres neoadjuvantes Therapieschema, wobei die Zuteilungsverhältnisse zwischen den Patienten mit ursprünglich FFX -, GEM - und GNP - Therapien ($p = 0.21$) vergleichbar waren. Am häufigsten wurde hierfür die Radiochemotherapie angeschlossen ($n = 29$). Seltener kam es zu einer zusätzlichen

Behandlung mit FFX (n = 10), GNP (n = 10) oder GEM (n = 6). Zwanzig weitere Patienten behandelte man mit anderen, ergänzenden Therapien.

Gemäß den RECIST-Kriterien [57] ließ sich bei 59.26% der mit FFX behandelten und bei 55.26% der mit GNP behandelten Patienten ein partielles oder komplettes Ansprechen feststellen. Dies ist im Vergleich zu den mit GEM-monotherapierten Patienten (6.25%; $p = 0.0001$) ein signifikant höheres Ergebnis. Des Weiteren resultierte die neoadjuvante chemotherapeutische Behandlung mit GEM deutlich häufiger (37.5%) in einem schlussendlichen Voranschreiten der Krankheit verglichen mit den Schemata FFX (11.85%; $p = 0.006$) und GNP (5.26%); $p = 0.002$). Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten sich hingegen bei dem Blick auf ein etwaiges Fortschreiten der Erkrankung zwischen dem FFX und dem GNP Regime (Tabelle 3.3). Bei Gegenüberstellung der CA19-9 Werte vor neoadjuvanter Therapie konnte man in einem sich an die Therapie anschließenden Vergleich feststellen, dass beide Patientengruppen, sowohl die FFX-Gruppe (von 247 auf 47 U/ml; $p < 0.0001$) als auch die GNP-Gruppe (von 130 auf 27 U/ml; $p = 0.002$), eine erhebliche Reduktion derselben erfuhren (Tabelle 3.3). Dieser Effekt war bei der kleineren Gruppe der mit GEM behandelten Patienten nicht auszumachen (von 295 auf 32 U/ml; $p = 0.26$) [77,78].

3.3 Chirurgische Eingriffe und Resektionsraten

Nach Komplettierung der neoadjuvanten Behandlungen kam es insgesamt bei 191 (79.9%) der Patienten zu einem chirurgischen Eingriff. Von diesen 191 wiesen 188 (78.7%) gemäß den RECIST-Kriterien [57] radiologisch präoperativ entweder ein komplettes - oder ein partielles Ansprechen auf die Therapie auf oder aber es konnte eine „stable disease“ (SD) festgestellt werden. Drei Patienten wurden trotz einer „progressive disease“ (PD) einem Eingriff unterzogen und bei allen dreien wurde der Tumor reseziert.

„Non-Responder“ waren nach Durchführung der neoadjuvanten Behandlung 48 Patienten (20.0%). Letztere führte man entweder einer palliativen Chemotherapie zu oder einer unterstützenden Therapie im Sinne von „Best Supportive Care“ (BSC). Bei 33 dieser 48 Patienten diagnostizierte man eine PD, während man bei den 15 verbliebenen in einer multidisziplinären Konferenz zu dem Schluss kam, dass es trotz einer SD oder sogar partiellem Ansprechen auf die Chemotherapie nicht möglich sei sie zu resezieren. Der

Medianwert zwischen Beendigung der neoadjuvanten Behandlung und dem chirurgischen Eingriff betrug 42 Tage (IQR 28 – 55).

Eine Pankreatikoduodenektomie führte man bei insgesamt 113 Patienten durch, eine distale Pankreatektomie bei 37, eine komplette Pankreasresektion bei 29 und eine Exploration ohne anschließende Resektion bei 12 Patienten. Grund dafür, dass bei diesen 12 Patienten auf die Exploration keine Resektion erfolgte, war entweder das intraoperative Vorfinden von in der präoperativen Bildgebung okkulten hepatischen Metastasen (n = 2), eine Peritonealkarzinose (n = 5) oder aber man stellte während des Eingriffs einen lokal erweiterten Tumor fest und sah sich aus technischen Gründen aufgrund der Art der Ausbreitung nicht in der Lage den Tumor zu resezierem (n = 5) (Tabelle 3.4).

| Variante | Insgesamt |
|------------------------------|----------------|
| Art der Operation | |
| Pankreaskopfresektion | 113 (59.2%) |
| Distale Pankreatektomie | 37 (19.4%) |
| Komplette Pankreatektomie | 29 (15.2%) |
| Exploration/Bypass | 12 (6.3%) |
| Erweiterter Eingriff | 77 (40.3%) |
| Komplikationen \geq CDIIIa | 29 (15.2%) |
| POPF B/C | 15 (7.8%) |
| Verweildauer (median, IQR) | 12 Tage (8-19) |
| Mortalität (120 Tage) | 0 (0%) |

Tabelle 3.4 Chirurgische Eingriffe

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es nach abgeschlossener neoadjuvanter Behandlung bei 179 Patienten zu einer Resektion kam. Das entspricht einer Resektionsrate von insgesamt 74.9%. Einzelnen betrachtet brachte es die neoadjuvante Therapie mit FFX auf eine Resektionsrate von 76.3% und die mit GNP zog eine Resektionsrate von 84.2% nach sich (p = 0.30). Der Vergleich zu der mit GEM neoadjuvant therapierten Patientengruppe veranschaulichte eine signifikant niedrigere Resektionsrate von 43.8% als bei FFX (p = 0.006) und GNP (p = 0.002) (Siehe Tabelle 3.3) [77,78].

3.4 Resektionsraten nach zusätzlicher neoadjuvanter Radiochemotherapie

Bei 29 der Patienten wurde zusätzlich zu der initial angewendeten neoadjuvanten Therapie eine Radiochemotherapie durchgeführt. Davon waren 17 mit FFX vorbehandelt, während es von den initial mit GEM und GNP behandelten Patienten lediglich jeweils einen Patienten betraf. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen von letzteren war die Analyse im Vergleich zu der Kombination FFX + sequentielle RCT weitestgehend eingeschränkt. Somit verlegten wir uns darauf die Patientengruppe, die nur neoadjuvantes FFX (n = 97) vor dem chirurgischen Eingriff bekommen hatte, derjenigen gegenüberzustellen, die die Kombination aus FFX und sequentieller RCT verabreicht bekommen hatten. Hier zeigte sich eine signifikant höhere Resektionsrate der Patienten, die allein mit FFX behandelt wurden (81.4%) im Vergleich zu der Gruppe der Kombinationstherapierten mit FFX + sequentiellem RCT (47.1%; p = 0.004).

3.5 Postoperative Morbidität

Von allen operierten Patienten wiesen 15.2% (n = 29) eine postoperative Morbidität von \geq Clavien-Dindo IIIa [59] auf. Hierbei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit FFX, GEM oder GNP behandelten Patientengruppen festgestellt werden. Klinisch relevante Pankreasfisteln zeigten sich bei 7.8% (n = 15) der Patienten, wobei hier die Fistelgrade B und C kombiniert aufgeführt werden. Eine statistische Differenz zwischen den drei Gruppen haben wir an diesem Punkt nicht beobachtet (p = 0.96). Zu einer Mortalität im beobachteten Zeitraum von 120 Tagen kam es nicht (Tabelle 3.4).

3.6 Postoperative Histologie

Zu etwaigen Unterschieden in Bezug auf das T-Stadium kam es laut der histopathologischen Analyse zwischen den mit FFX, GEM und GNP vorbehandelten Patientengruppen nicht. Ableiten ließ sich jedoch, dass die neoadjuvante GNP-Gruppe postoperativ eine signifikant höhere Quote an N2 Stadien aufzuweisen hatte im Vergleich zu sowohl den mit FFX

Vorbehandelten ($p = 0.04$) als auch zu den mit GEM Monotherapierten ($p = 0.04$) (Tabelle 3.5).

| Variable | FFX | GEM | GNP | p-Wert (FFX, GEM, GNP) | Insgesamt |
|----------------------------------|------------|-----------|------------|---------------------------------|-------------|
| T-Stadium | | | | | |
| ypT0 | 11 (10.7%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0.10 | 13 (7.3%) |
| ypT1 | 8 (7.8%) | 1 (14.3%) | 1 (3.1%) | 0.50 | 15 (8.4%) |
| ypT2 | 1 (1.0%) | 0 (0%) | 1 (3.1%) | 0.63 | 7 (3.9%) |
| ypT3 | 74 (71.8%) | 6 (85.7%) | 25 (78.1%) | 0.60 | 127 (71.0%) |
| ypT4 | 9 (8.7%) | 0 (0%) | 5 (15.6%) | 0.35 | 17 (9.5%) |
| N-Stadium | | | | | |
| ypN0 | 43 (41.8%) | 3 (42.9%) | 7 (21.9%) | 0.12 | 68 (38.0%) |
| ypN1 | 23 (22.3%) | 3 (42.9%) | 7 (21.9%) | 0.45 | 37 (20.7%) |
| ypN2 | 37 (35.9%) | 1 (14.3%) | 18 (56.3%) | 0.05 | 74 (41.3%) |
| Tumor Differenzierung | | | | | |
| Kein Tumor | 11 (10.9%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0.18 | 12 (6.7%) |
| Gut | 1 (1%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0.93 | 2 (1.1%) |
| Moderat | 29 (28.7%) | 3 (42.9%) | 11 (34.3%) | 0.80 | 54 (30.3%) |
| Schlecht | 18 (17.8%) | 4 (57.1%) | 8 (25.0%) | 0.08 | 36 (20.2%) |
| Unbekannt | 44 (42.7%) | 0 (0%) | 13 (40.6%) | 0.17 | 74 (41.6%) |
| Resektionsrand | | | | | |
| R0 | 54 (52.4%) | 4 (57.1%) | 14 (43.8%) | 0.65 | 92 (51.4%) |
| R1 | 49 (47.6%) | 3 (42.9%) | 18 (56.2%) | - | 87 (48.6%) |

Tabelle 3.5 Postoperative Histologie

Ein besseres Ergebnis zeigte die neoadjuvante Behandlung mit FFX außerdem hinsichtlich des kompletten Ansprechens in den postoperativen Histopathologien (ypT0, ypN0). Hier kam es bei 11 Patienten zu diesen Befunden (10.7%). Im Gegensatz dazu konnte bei keinem Mitglied der GEM – ($n = 0$) sowie der GNP-Gruppe ($n = 0$) und lediglich bei einem andersartig therapierten Patienten ($n = 1$; $p = 0.01$) gleiches in der Histologie festgestellt werden.

Von allen resezierten Patienten zeigten 51.4% ($n = 92$) R0-Resektionen (mikroskopisch negative Resektionsränder), ohne dass statistisch signifikante Unterschiede zwischen den mit

FFX Therapierten (52.4%), den mit GEM Therapierten (57.1%) oder der GNP-Gruppe (43.8%; $p = 0.65$) evident waren. Weiterhin wurde bei 44 dieser 92 R0-klassifizierten Patienten, also 47.8%, ein Resektionsrand $R0 > 1\text{mm}$ diagnostiziert mit einem Restbestand, der klassifiziert ist als R0 ohne weitere Spezifikation.

Auf der anderen Seite stellte man bei insgesamt 87 Patienten mikroskopisch positive Resektionsränder R1 fest, wobei sich davon bei 14 ein $R1 < 1\text{mm}$ (16.1%), bei 21 (24.1%) ein R1 mit direktem Kontakt zum Resektionsrand und bei 52 (59.8%) ein R1 ohne weitere Spezifikation zeigte.

3.7 Überleben nach neoadjuvanter Behandlung

Die in der Intention-to-treat-Analyse (ITT) ausgewerteten Daten bezüglich des Überlebens der Patienten mit und ohne erfolgter Resektion nach neoadjuvanter Behandlung zeigten im Medianwert, was das neoadjuvante Therapieschema angeht, keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Die mit FFX Therapierten ($n = 135$) kamen auf einen Median von 28.4 Monaten, bei GNP ($n = 38$) waren es 22.0 Monate und bei GEM ($n = 16$) 18.1 Monate ($p = 0.76$). Für jede der drei Gruppen galt, dass sich für resezierte Patienten verglichen mit nicht resezierten Patienten ein deutlicher Überlebensvorteil ergab. Im Falle von FFX bedeutete das 35.6 Monate im Gegensatz zu 14.2 Monaten ($p < 0.0001$), in dem von GNP bei 27.2 Monaten verglichen mit 10.2 Monaten ($p < 0.0001$). Bei der GEM-Gruppe wurde für resezierte Patienten der Median nicht erreicht, während er bei nicht resezierten 9.3 Monate betrug ($p = 0.006$) (Abb. 3.1) [77,78].

Statistisch signifikante Unterschiede der Überlebenswerte resezierter Patienten ließen sich mit Blick auf den Median zwischen den drei Gruppen nicht feststellen. Hier kamen wir bei FFX ($n = 103$) im Vergleich zu GEM ($n = 7$) auf $p = 0.23$. FFX verglichen mit GNP ($n = 32$) ergab ebenfalls $p = 0.23$ und GNP in Gegenüberstellung mit GEM kam auf $p = 0.30$.

Bei den nicht resezierten, palliativ behandelten Patienten zeigte sich ein ähnliches Bild – ein statistisch signifikanter Unterschied im Median der Überlebenszeit der Gruppen FFX ($n = 32$), GNP ($n = 6$) und GEM ($n = 9$) war nicht zu detektieren (FFX gegenüber GEM, $p = 0.39$; FFX gegenüber GNP, $p = 0.12$; GNP gegenüber GEM, $p = 0.94$) (Abb. 3.1) [77,78].

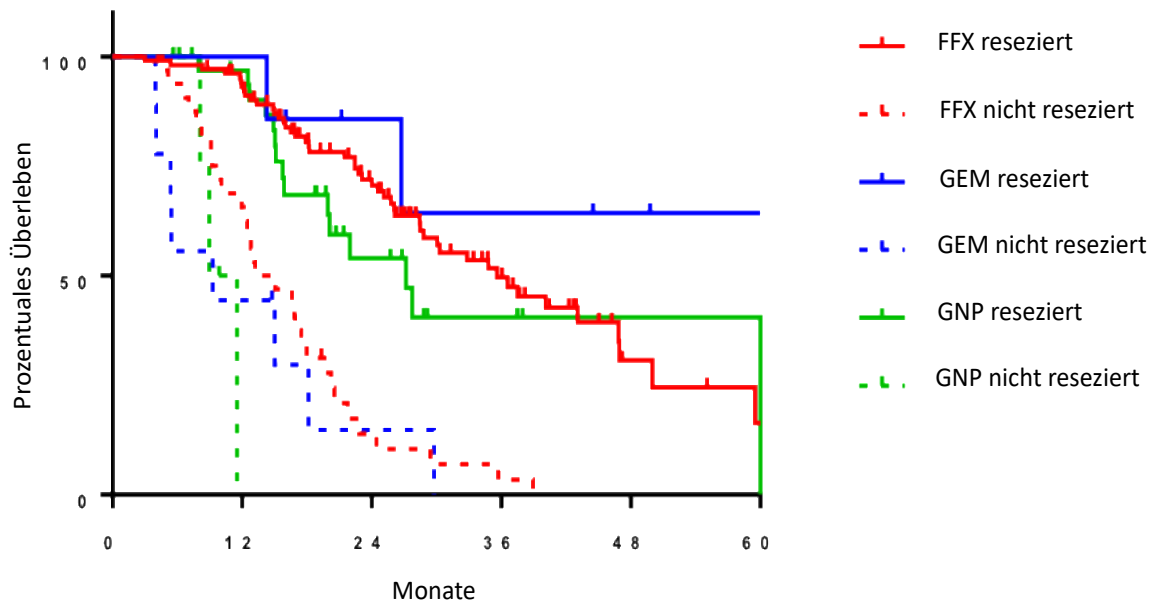


Abb. 3.1 Gesamtüberleben (ITT) nach neoadjuvanter Therapie.

3.8 Die Auswirkung von Gefäßresektionen auf das Überleben

Von den insgesamt 179 resezierten Patienten kam es bei 74 (41.3%) zusätzlich zu Gefäßresektionen. Der Medianwert der Überlebenszeit entsprach bei Gefäßresektion 27.2 Monate, während er bei der Patientengruppe ohne Gefäßresektionen bei 45.1 Monaten lag. Des Weiteren stellte man fest, dass die nicht gefäßresezierten Patienten eine überlegene Zwei- (78.0% im Vergleich zu 58.6%, $p < 0.01$), Drei- (57.8% im Vergleich zu 39.1%, $p = 0.01$) und Vierjahresüberlebensrate (43.8% im Vergleich zu 30.1%, $p = 0.02$) gegenüber den Gefäßresezierten aufwiesen (Abb 3.2).

Eine R0-Resektion konnte man bei 28 Patienten mit Gefäßresektion (37.8%) und bei 64 Patienten ohne Gefäßresektion (61.0%) erreichen. Somit standen die Chancen auf mikroskopisch negative R0-Resektionsränder für Patienten, bei denen keine Gefäßresektion durchgeführt wurde, besser ($p < 0.01$) [77,78].

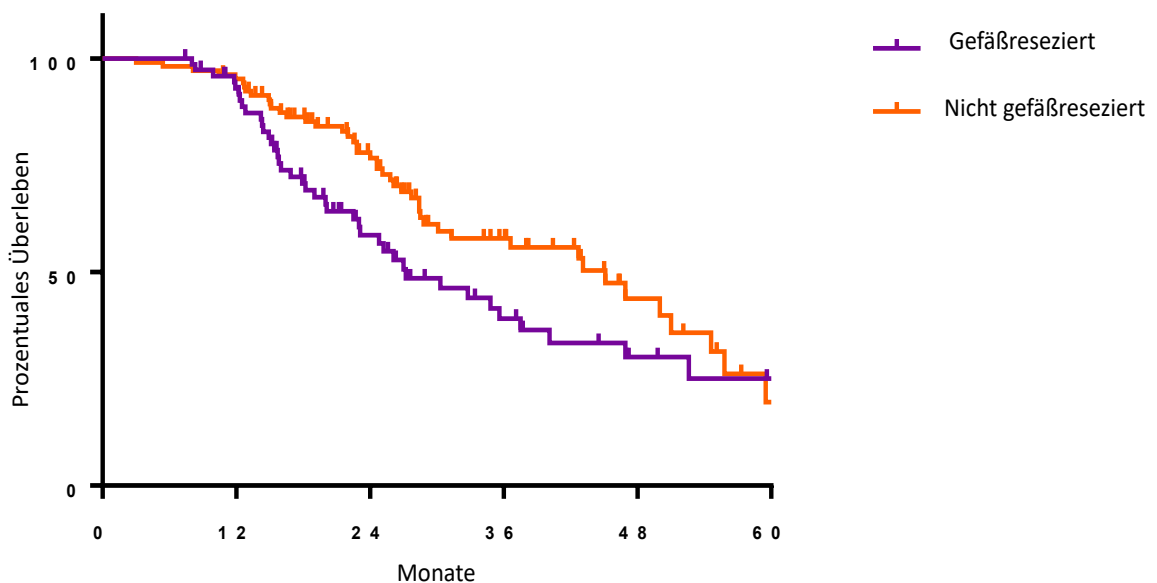


Abb. 3.2 Gesamtüberleben mit und ohne Gefäßresektion

3.9 Überleben mit sowohl neoadjuvanter als auch adjuvanter Therapie

Von allen resezierten Patienten verabreichte man 107 (59.7%) zusätzlich zur neoadjuvanten Behandlung eine adjuvante Chemotherapie. Davon wiederum therapierte man 46 adjuvant mit GEM, 17 verabreichte man GNP und 13 wurden mit FFX behandelt. Dementsprechend kam es bei 69 Patienten nach der von der neoadjuvanten Therapie gefolgtten chirurgischen Intervention zu keinem weiteren Eingreifen - sie wurden lediglich einer Nachbeobachtungsphase zugeführt. Der Medianwert bezüglich der Zeitspanne zwischen Operation und der Initiation der adjuvanten Chemotherapie rangierte bei den betroffenen Patienten bei 63 Tagen.

Hierbei ist anzumerken, dass ein Großteil der Patienten, die dieser weiteren Behandlungsform unterzogen wurden, nämlich 63 (59%), zuvor die neoadjuvante Therapie mit FFX erfahren hatten und nur 3 Patienten (2.8%) das Neoadjuvanz GEM. Die Anzahl der mit GNP neoadjuvant behandelten Teilnehmer betrug 21 (19.6%).

| | Postoperativ | | | | |
|--------------------|---------------------|-------------------|-------------------|------------------------------|----------------------|
| | FFX (n=13) | GEM (n=46) | GNP (n=17) | Nachbeobachtet (n=69) | Andere (n=31) |
| Präoperativ | | | | | |
| FFX | 13 (100%) | 23 (50%) | 7 (41%) | 37 (54%) | 20 (65%) |
| GEM | 0 (0%) | 1 (2%) | 1 (6%) | 4 (6%) | 1 (3%) |
| GNP | 0 (0%) | 10 (22%) | 7 (41%) | 11 (16%) | 4 (13%) |
| Andere | 0 (0%) | 12 (26%) | 2 (12%) | 17 (25%) | 6 (19%) |

Tabelle 3.6 Prä – und Postoperative Behandlung

Es zeigte sich in der postoperativen Nachbeobachtung, dass unabhängig von dem neoadjuvant angewendeten Therapieschema der Median der Überlebenszeit nicht adjuvant Therapierter nach dem chirurgischen Eingriff 30.1 Monate betrug. Für die anschließend adjuvant mit GEM Behandelten ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 28.4 Monaten ($p = 0.90$). Bei der adjuvanten FFX Gruppe wurde der Überlebensmedian nicht erreicht, es konnte jedoch kein Überlebensvorteil gegenüber der lediglich nachbeobachteten Kohorte festgestellt werden ($p = 0.29$). Wenn man den Vergleich zu adjuvatem GNP zog, konnte man einen positiven Trend beobachten bezüglich der besseren medianen Überlebensrate (47.0 Monate; $p = 0.06$) (Abb. 3.3) [77,78].

Ähnliches war auch im Hinblick auf längerfristige Überlebensraten zu sehen: Während weder adjuvantes GEM noch adjuvantes FFX im Vergleich zu der lediglich nachbeobachteten Patientengruppe einen statistisch signifikanten Unterschied ausmachte, was die Ein-, Zwei-, Drei- oder Vierjahresüberlebensraten anbelangt, so konnte man bei adjuvant angewendeten GNP in diesen Analysen eine Assoziation mit Positivtrends in den Überlebenszeiten ablesen. Konkret bedeutete das, bei adjuvant angewendetem GNP kam es zu Zwei-, Drei und Vierjahresüberlebensraten von 88.2%, 69.8% und 69.8% verglichen zu 63.8% ($p = 0.07$), 49.9% ($p = 0.07$) und 24.5% ($p = 0.06$) bei Nichteingreifen in der Nachbeobachtungszeit. Im Hinblick auf das „Disease-free survival“ (DFS) in der postoperativen Nachbeobachtungszeit, also dem krankheitsfreien Überleben, konnte weder FFX (Median DFS 32.8 Monate, $p=0.52$) noch GNP (Median DFS 20.8 Monate, $p = 0.13$) noch GEM (Median DFS 21.7 Monate, $p = 0.21$) im Vergleich zu der lediglich beobachteten Patientengruppe eine statistisch signifikante Verbesserung aufweisen (Median DFS 24.5 Monate) [77,78].

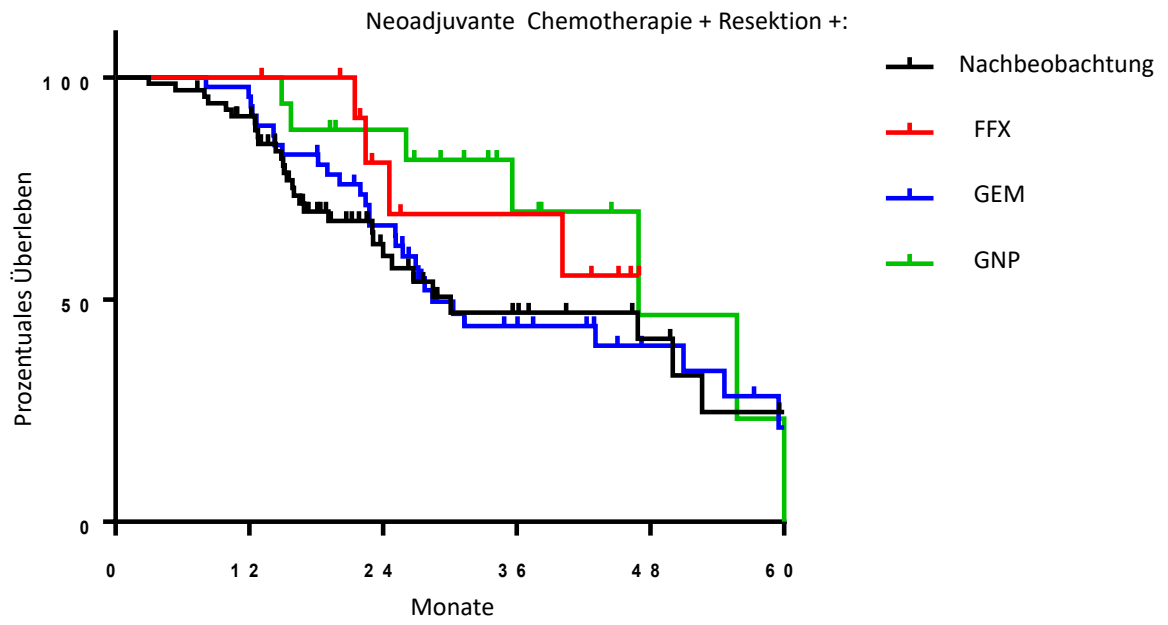


Abb. 3.3 Gesamtüberleben bei adjuvanter Therapie nach neoadjuvanter Therapie und Resektion

4 DISKUSSION

Das Pankreaskarzinom stellt durch seinen hohen Grad an Aggressivität in der Behandlung für Ärzte, Pflegepersonal und die betroffenen Patienten und Angehörigen eine große Herausforderung dar. Nicht nur besitzen die Pankreaskarzinomzellen oftmals natürliche Resistenzen gegen einige Chemotherapeutika und radiologisch-strahlentherapeutische Verfahren, auch rufen sie durch ihre für gewöhnlich geringe Immunität nur schwache Immunreaktionen hervor [60].

Bei Untersuchungen des Pankreaskarzinomgewebes zeigen sich zwar multiple, dem Immunsystem zugehörige Zellen, trotz dieser gelingt es dem Immunsystem aber offenbar nicht, die Entartung zu bekämpfen und die Erkrankung besser in Schach zu halten. Zwar ergibt sich hieraus die Hoffnung auf unterschiedliche, vielversprechende Konzepte das körpereigene Immunsystem zu stimulieren und eine Immunreaktion gegen den Tumor zu induzieren. Diese sind jedoch noch nicht so weit fortgeschritten, um allein eine kurative Behandlungsoption bieten zu können, sodass die schlussendlich chirurgische Resektion weiterhin den einzig kurativen Therapieansatz darstellt [44,60]. Hier gilt es trotz oft später Diagnosestellung und fortgeschrittenen, eigentlich inoperablen Krankheitsstadien, wie dem LAPC und dem BRPC, möglichst vielen der Betroffenen die Resektion zu ermöglichen [35-37].

In den letzten Monaten und Jahren hat sich die Kombination aus neoadjuvanter Chemotherapie und aggressiverer chirurgischer Eingriffe mehr und mehr als Eckpfeiler der Behandlung von LAPC und BRPC herauskristallisiert. Erstmals konnte man den Patienten hinsichtlich dieser Diagnosen mit andernfalls düsteren Prognosen die Perspektive einer potentiell kurativen chirurgischen Resektion bieten [61].

Ebenfalls ermutigend ist der Umstand, dass die Datenlage einer zunehmenden Zahl an monozentrisch durchgeführten Studien verlängerte Lebenszeiten bei Patienten mit diagnostiziertem BRPC oder LAPC nach einer neoadjuvanter Behandlung nahelegen [50-52]. Derzeitig durchgeführte klinische Studien untersuchen sogar, ob dieser Ansatz nicht etwa auch bei PDACs Vorteile bringen könnte, die auch ohne neoadjuvante Therapie schon als „resektabel“ eingestuft worden sind (NCT02919787, NCT01560949, NTR3709).

Diese Erkenntnisse führten an einem großen Teil der Therapiezentren zu einem einschneidenden Paradigmenwechsel, was die therapeutischen Vorgehensweisen bei

LAPC/BRPC anbelangt. Allerdings herrschte bei der Auswahl der Therapieschemata weiterhin eine auffällige Heterogenität vor. Trotz der vorliegenden Daten aus den Originalstudien zu FFX und GNP, die besagen, dass im Falle von metastasierten Pankreaskarzinomen vom PDAC-Typ diese Medikamentenkombinationen die derzeit bestmöglichen Ansprechraten und Ergebnisse in Aussicht stellen, existiert bis hierhin kein einheitlicher Ansatz beziehungsweise kein offizieller Konsens, welche neoadjuvanten Chemotherapeutika bei den nicht metastasierten, lokal begrenzten PDACs den besten Ausgang versprechen [42,43].

Dementsprechend legte man in der multizentrischen und multinationalen Studie „Respect“ das Augenmerk auf diese Problemstellung und kann jetzt drei Schlüsselerkenntnisse offenlegen. Erstens dass die Anwendung der neoadjuvanten Kombinationstherapien FFX und GNP im Vergleich zu der Monotherapie mit GEM vergesellschaftet ist mit deutlich besserem radiologischem Ansprechen und auch überlegenen Resektionsraten. Zweitens: Die neoadjuvante Behandlung mit FFX stellte sich als die einzige Therapieform der hier Untersuchten heraus, bei der man auf ein komplettes pathohistologisches Ansprechen hoffen kann. Drittens: Bei der adjuvanten Anwendung von Chemotherapien zeigte sich, dass GNP für Patienten mit LAPC und BRPC eine weitere Verbesserung in Bezug auf Überlebensraten nach neoadjuvanter Behandlung und chirurgischer Resektion bedeuten kann [77,78].

Das in der radiologischen Bildgebung erkennbare, bessere Ansprechen auf die Therapie und die höheren Resektionsraten, die im Zusammenhang mit der neoadjuvanten Kombinationsbehandlung mit FFX oder GNP gegenüber GEM festzustellen sind, zeigt deren Überlegenheit als Therapieschemata für Patienten in guter körperlicher Verfassung. Hier gilt es jedoch den schlechteren ASA-Status, das signifikant höhere Lebensalter sowie die durchschnittlich höheren Toxizitätsraten der mit GEM als bei den mit FFX oder GNP behandelten Patienten als offensichtlichen Störfaktor beim Ziehen dieses Vergleiches zu berücksichtigen.

Während also Vergleiche zwischen GEM und den potenteren Therapieschemata FFX und GNP etwas durch den Selektionsbias eingetrübt sein könnten, wiesen die Patientengruppen der FFX- und GNP-Gruppe vergleichbare Charakteristiken und schlussendlich auch Resektionsraten auf. Wenn man sich zusätzlich zu diesen Erkenntnissen noch vorhandene Daten aus der Literatur zu den etwas niedrigeren Toxizitätsraten des GNP im Vergleich zu FFX vor Augen führt, so verdeutlicht das, dass GNP durchaus als gute Option für die

neoadjuvante Behandlung bei LAPC und BRPC in Betracht gezogen werden kann – insbesondere bei Patienten, die sich nicht für eine Therapie mit FFX eignen [62]. Aber auch wenn sich dieser Umstand nicht signifikant positiv auf die Gesamtüberlebensraten gegenüber GNP ausschlug, bleibt FFX als die Kombinationsmedikation zu erwähnen, bei der fast ausschließlich ein komplettes pathohistologisches Ansprechen vorzufinden war. Dies suggeriert, dass FFX wohl als die effizienteste aller Behandlungsoptionen angesehen werden kann. Anzumerken sind hier die Ergebnisse anderer aktueller retrospektiver Studien zu neoadjuvanten FFX + RCT und FFX-Monotherapien, deren Raten an T0-1N0 sich auf 12.9% beliefen, während man bei Errechnen des kompletten pathohistologischen Ansprechens auf 10% kam [63,64]. Diese Daten bestätigen die im Rahmen von „Respect“ gebrachten Erkenntnisse und die Rate an komplettem pathohistologischem Ansprechen von 10.7%. Vorteile des FFX Therapieschemas im Vergleich zu anderen lassen sich des Weiteren bekräftigen durch Fakten wie dem selteneren Auftreten von Lymphknotenmetastasen vom Grad N2 als bei den mit GNP chemotherapierten Patienten. Wobei es wichtig ist hinzuzufügen, dass Lymphknotenmetastasen vom Grad N2 die Überlebensraten von Patienten mit PDAC und vorangegangener chirurgischer Resektion dramatisch senken, wenn man diese mit den Überlebensraten von Patienten ohne Lymphknotenmetastasen vergleicht (N0). Hier kam die Patientengruppe mit N2 auf einen Median von nur 18 Monaten, während der Median der N0 Patienten bei 35 Monaten lag ($n = 227$; $p < 0.01$) [65,77,78].

Die Ergebnisse der „Respect-Studie“ zeigten bei Untersuchung der postoperativen Morbidität ganz besonders niedrige Pankreasfistelraten vom Grad B und C (POPF B/C). Im Vergleich zu großen Metaanalysen, die 22.000 Patienten mit jeglicher Art an durchgemachtem pankreaschirurgischem Eingriff umfassten und bei denen sich POPF B/C von ungefähr 15% feststellen ließen [66], lagen die Raten derselben bei „Respect“ bei fast der Hälfte (7.8%). Da in anderen Studien im Zusammenhang mit neoadjuvanten Behandlungen ähnliche Ergebnisse wie bei „Respect“ in Bezug auf niedrige Pankreasfistelraten B/C von 0 bis 5.4% präsentiert wurden, eröffnet sich hier der Raum für Spekulationen. Eine gängige Vermutung betrifft den fibrotischen Umbau von Pankreasgewebe nach neoadjuvanter Therapie und den womöglich damit verbundenen, technisch einfacher durchzuführenden Anastomosierungen innerhalb von verhärtetem Pankreasgewebe im Vergleich zu denen in weichem [63,67,68].

Ungefähr die Hälfte aller im Rahmen von „Respect“ neoadjuvant mit FFX therapierten BRPC- und LAPC-Patienten wiesen nach dem chirurgischen Eingriff positive

Resektionsränder auf. Wenn man jetzt in Betracht zieht, dass R1-Resektionsränder assoziiert sind mit deutlich schlechteren Überlebensraten nach der Resektion, so scheint einem der Median des Gesamtüberlebens mit FFX und Tumorresektion aller R0- und R1-Patienten von 35.6 Monaten verhältnismäßig hoch. Vor allem wenn man die Überlebensraten von PDAC-Patienten zum Vergleich heranzieht, welche bei Diagnose als „resektabel“ eingestuft wurden. Die angesprochene Untersuchung umfasste 438 Patienten, die nach einer Operation lediglich eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Mit Blick auf die Hochrechnung des Überlebensmedians wird klar, dass dieser mit 27.6 Monaten doch deutlich darunter lag [69,70]. Zwei aktuelle, prospektive Studien zeigen mit R0 Resektionsraten von 93% und 97%, wie groß der Effekt der in diesen Studien zusätzlich zum FFX angewendeten, sequentiellen Radiochemotherapie ist. Es sind hier klare Vorteile in Hinsicht auf die schlussendlich mikroskopische Tumorfreiheit zu sehen [71,72].

Während also diese und erst kürzlich publizierte, retrospektive Studiendaten bezüglich einer Untersuchung von neoadjuvanten FFX + Radiochemotherapie gegenüber alleinigem FFX bei Patienten mit LAPC und BRPC Überlebensvorteile durch die zusätzliche Radiochemotherapie indizieren, so ergab sich in unserer Studie eine niedrigere Resektionsrate bei der Kombination FFX + RCT im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit FFX [63,72]. Da neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von sequentieller Radiochemotherapie keineswegs klinische Routine ist und dementsprechend außerhalb von randomisierten Studien kaum stattfindet, scheint es in Anbetracht dieses Umstandes wahrscheinlich, dass die schlechteren Resultate unserer mit neoadjuvanten FFX + RCT behandelten Patienten im Vergleich zu denen der oben genannten Studien Folge eines negativen Selektionsprozesses sind. Also Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die initiale Therapie erst der zusätzlichen sequentiellen Radiochemotherapie zugeführt wurden.

Aus der anwachsenden Patientenzahl, die sich erfolgreich einer neoadjuvanten Therapie und der anschließenden Resektion unterzogen haben, ergeben sich folglich immer mehr Fälle, in denen klinisch tätige Ärzte vor der Frage stehen, ob es sinnvoll ist diesen Patienten eine weitere, adjuvante Behandlung zu empfehlen. Für Patienten, deren PDAC bei Diagnosestellung als „resektabel“ eingestuft wurde, hat man zwar zeigen können, dass eine anschließende adjuvante Therapie die Überlebensraten verlängert, jedoch ist es unklar, inwiefern Patienten, die schon mehrere Zyklen an potentiell toxischen Chemotherapien

durchlaufen haben, noch von einer weiteren belastenden Therapie dieser Art nach der chirurgischen Resektion profitieren würden [73-75].

Auch zeigt sich in unserer Studie, in der ungefähr die Hälfte der Resektionen R1 waren und dementsprechend mikroskopisch verbleibende Tumorreste aufwiesen, wie wichtig eine weitere Evaluierung von krebstherapeutischen Maßnahmen nach dem chirurgischen Eingriff ist und wie viele Patienten diese Maßnahmen betreffen würden. Therapieentscheidungen diesbezüglich werden derzeit auf individueller Basis gefällt, da gute prospektive Daten, die die adjuvante Therapie in dieser speziellen Situation angehen und auf deren Grundlage man Entscheidungshilfen installieren könnte, aktuell Mangelware sind. Im Rahmen von „Respect“ zeichnete sich für adjuvant angewendetes GNP ein Median der Überlebenszeit von fast 4 Jahren ab, was beinahe dem Median von 4.5 Jahren gleichkommt, den *Conroy et al.* 2018 bei resezierten PDACs mit zuvor durchgeführter mFFX-Therapie publizierten [49].

Es existiert interessanterweise eine Studie, die mit einer Kohorte von 22 Patienten durchgeführt wurde und deren Teilnehmer man mit einer GEM-basierten Chemotherapie behandelte. Hierbei verabreichte man die Therapeutika prä – und postoperativ und konnte dieser Vorgehensweise einen Überlebensmedian von 73.8 Monaten zuschreiben, während die Vergleichsgruppe lediglich einer präoperativen Chemotherapie und der sich anschließenden Resektion unterzogen wurde und durch dieses Prozedere auf einen vergleichsweise ernüchternden Überlebensmedian von 33 Monaten kam ($p = 0.04$) [76].

Dazu zu sagen ist, dass die zuletzt genannte Studie, aber auch unsere vorliegende Studie „Respect“, Ergebnisse basierend auf relativ niedrigen Patientenzahlen und auch auf höchst selektierten Patientenpopulationen demonstrieren. Dementsprechend ist die Notwendigkeit weiterer Forschung zu diesem entscheidenden Punkt für Patienten mit LAPC und BRPC unabdingbar.

Ein weiterer Punkt, der den Nutzen neoadjuvant durchgeführter Therapieschemata unterstreicht, ist der Umstand besserer Überlebensraten, den man bei Patienten ohne Gefäßresektionsmaßnahmen beobachten kann. Stark auffällig ist hierbei der Überlebensmedian der 105 nicht gefäßresezierten Studienteilnehmer von knapp über 45 Monaten. Das entspricht beinahe den Überlebensraten, die Patienten mit als ursprünglich „resektabel“ diagnostizierten PDACs und anschließender adjuvanter mFFX-Therapie aufwiesen [49] und stellt eine klare Verbesserung der Überlebensdauer gegenüber den mit adjuvanter GEM plus Capecitabin behandelten Kohorten dar [73]. Der Median von 27.2

Monaten, welchen die Gruppe der gefäßresezierten Patienten erreichte, ist hingegen sehr vergleichbar mit dem, der üblicherweise bei Patienten mit initialer Resektion und adjuvanter Chemotherapie zu sehen ist [73].

Vor diesem Hintergrund scheint auch eine Auswirkung der höheren R0-Resektionsrate von nicht gefäßresezierten Patienten auf die postoperative Überlebensdauer wahrscheinlich. Darüber hinaus bieten diese Erkenntnisse die Grundlage für die Hypothese, ob präoperativ durchgeführte Chemotherapien und Reduktionen der Tumorgrößen nicht möglicherweise auch die R1-Resektionsraten bei zum Diagnosezeitpunkt als „resektabel“ eingestuften PDACs vermindern könnten.

In Bezug auf die bereits zuvor erwähnte neue neoadjuvant-chemotherapeutische Herangehensweise, auch für die mit ursprünglich resektablen Tumoren diagnostizierten Patienten, ließe sich argumentieren, dass dieser Ansatz helfen könnte, die Betroffenen davor zu bewahren mit entweder radiologisch okkulten Metastasen oder aber aggressiven Tumorphänotypen dem chirurgischen Eingriff zugeführt zu werden. Diese Überlegung fußt auf der klinischen Beobachtung einiger Patienten, die trotz scheinbar erfolgreicher Operation nach kurzer Zeit lokale Frührezidive oder Metastasen entwickeln und sich so die Frage stellt, ob für die Betroffenen der unmittelbare chirurgische Eingriff der beste Weg gewesen ist. Während der neoadjuvanten Intervention würde sich die Tumorlast derjenigen mit aggressiven Tumorbiologien vermutlich um ein Vielfaches steigern. So scheint es durchaus denkbar mit diesem Vorgehen besser die Patienten herausfiltern zu können, die am meisten von der chirurgischen Resektion profitieren würden.

In diesem Zusammenhang deuten die Ergebnisse von „Respect“ auch darauf hin, dass ein Großteil (bei uns 85%) der Patienten entweder ein stabiles Krankheitsgeschehen, ein partielles Ansprechen oder aber ein komplettes Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie zeigen würden und somit den Status „resektabel“ nicht verlören.

Jedoch sollten an dieser Stelle auch die Bedenken bezüglich der mit der Chemotherapie einhergehenden Belastungen und Nebenwirkungen erwähnt werden, die die Patienten schwächen und letztendlich von den notwendigen, kurativen Eingriffen ausschließen könnten. Dazu ist zu sagen, dass die Toxizitätsgrade 3 und 4 nach CTC mit GNP und FFX beruhigenderweise in der von uns durchgeführten Studie, wie schon erläutert, sehr niedrig ausgefallen sind. In einer bereits erwähnten retrospektiven Studie wurde nach neoadjuvanten

FFX bei 110 von insgesamt 141 Patienten (78%) schlussendlich chirurgisch eingegriffen und in einer weiteren bei 76 von insgesamt 125 Patienten, was 61% entspricht [50,52]. Wenn man jetzt noch die Ergebnisse unserer Studie hinzunimmt, bei denen man nach neoadjuvant eingesetztem FFX auf eine Resektionsrate von 74.9% kommt, so kann man vor diesem Hintergrund guter Hoffnung sein, dass ein Großteil der Patienten, denen man zunächst eine neoadjuvante Behandlung verabreicht, in der Lage sein wird, anschließend die chirurgische Resektion durchführen zu lassen. Und das mit eindeutig besseren Chancen auf ein Langzeitüberleben.

Abschließend ist zu bekennen, dass diese Studie in einigen Bereichen bestimmt gewisse Einschränkungen aufweist. So führt unter anderem das Einbeziehen von Daten vieler verschiedener Therapiezentren aus unterschiedlichen Ländern möglicherweise auch zu einer großen Variationsbreite zwischen konservativerem bis aggressiverem Vorgehen in Bezug auf den Einsatz der Chirurgie. Auf der anderen Seite aber sind die offensichtlichen Vorteile eines multizentrischen und multinationalen Ansatzes mit Sicherheit die der besseren Übertragbarkeit und Reproduzierbarkeit im Vergleich zu den monozentrisch durchgeführten Studien. Der retrospektive Charakter dieser Studie allerdings und die positive Selektion hinsichtlich der neoadjuvanten Behandlung der Patientenkohorten sind jedoch letztlich Grundstein eines Selektionsbias, der die Ergebnisse auf die ein oder andere Weise einfärben könnte. Es ist klar, dass diese Beeinflussungen, die bei retrospektivem Vorgehen schwer auszuräumen sind, schlussendlich nur durch prospektive Studien beseitigt werden können und es nur mit Hilfe letzterer möglich sein wird, die bestmögliche Behandlung für Patienten mit LAPC und BRPC herauszufiltern.

5 SCHLUSSFOLGERUNG

Die neoadjuvanten Therapien mit FFX und GNP bergen großes Potential bezüglich eines in der radiologischen Bildgebung erkennbaren Ansprechens bei Patienten mit PDAC. Auch wirken sie sich positiv auf die Resektionsraten der Patienten mit BRPC und LAPC aus. Im Vergleich dazu zeigte sich die neoadjuvante Monotherapie mit GEM in beiden Punkten unterlegen.

Ist der jeweilig therapierte Patient in körperlich guter Verfassung, so besteht bei konsequent durchgeführter neoadjuvanter Behandlung mit FFX die Möglichkeit kompletten pathohistologischen Ansprechens. Aufgrund von letzterem und dem selteneren Auftreten von Lymphknotenmetastasen zeigte sich FFX neoadjuvant als die vielversprechendere und potentere Option als GNP, welches jedoch aufgrund von leicht niedrigeren Nebenwirkungs- und vergleichbaren Resektionsraten durchaus als ernstzunehmende Alternative zu FFX angesehen werden kann. Für die adjuvanten, nach erfolgreicher Operation anvisierten Therapieansätze, stellte sich GNP hingegen als aussichtsreich dar und hat das Potenzial die Überlebensraten hier noch zusätzlich anzuheben. Um diese Therapiestrategien sowohl neoadjuvanter- als auch adjuvanter Natur weiter auszujustieren und zu optimieren, bedarf es allerdings ergänzender Einschätzungen und Bewertungen in klinischen Studien. Dieser Weg könnte jedoch zu einem Paradigmenwechsel in der Behandlung von duktalem Adenokarzinomen des Pankreas führen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

In Kombination mit aggressiverem chirurgischem Vorgehen ist die neoadjuvante Chemotherapie ein wichtiges Instrument geworden, um die ursprünglich inoperablen grenzwertig resektablen- (BRPC) und lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinome (LAPC) einem Stadium zuzuführen, in dem eine Resektion möglich ist. In dieser multizentrischen retrospektiven Studie „Respect“ untersuchten wir den Einfluss von FOLFIRINOX (FFX) und Gemcitabin (GEM) -basierter neoadjuvanter Therapie auf die Patientenprognose.

Europaweit wurden Daten von 239 Patienten aus 7 Therapiezentren mithilfe einer Onlinedatenbank zusammengetragen. In die Intention-to-treat-Analyse inkludiert wurden Patienten, die den ersten Chemotherapiezyklus zur Behandlung von BRPC/LAPC vor Juni 2017 erhalten hatten und bei denen ein Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten gegeben war.

Die neoadjuvant mit FFX (n=135; partielles/komplettes Ansprechen 59.3%) und Gemcitabin plus nab-paclitaxel (GNP) (n=38; partielles/komplettes Ansprechen 55.3%) therapierten Patienten wiesen hinsichtlich der RECIST-Kriterien ein in der radiologischen Bildgebung nachgewiesenermaßen signifikant besseres Ansprechen als die mit der Gemcitabin-Monthherapie behandelten Patienten auf (n = 16; partielles/komplettes Ansprechen 6.25%) ($p < 0.001$). Die Resektionsraten waren nach Anwendung von FFX (73.3%) und GNP (81.3%) ebenfalls besser als nach GEM (43.8%) (FFX vs GEM $p=0.01$; GNP vs GEM $p=0.005$). Unabhängig von dem durchgeführten Therapieregime kamen die resezierten Patienten auf ein deutlich längeres Gesamtüberleben als die Nichtresezierten ($p < 0.01$). Ein komplettes pathohistologisches Ansprechen konnte überwiegend unter der Anwendung von FFX erreicht werden ($p=0.01$). Zusätzlich adjuvant verabreichtes GNP nach durchgeführter neoadjuvanter Therapie und erfolgter Resektion konnte den Überlebensmedian verglichen mit der nicht adjuvant therapierten Vergleichsgruppe noch weiter anheben (47.0 vs 30.1 Monate; $p=0.06$)

Die Ergebnisse dieser Studie, eine der umfangreichsten, die bis hierhin publiziert wurde, weisen darauf hin, dass Patienten mit BRPC und LAPC die Therapie mit FFX oder GNP vorgeschlagen werden sollte, da diese die Chancen auf eine Resektion und damit auch auf ein längeres Überleben erhöhen.

Abstract

Introduction

In combination with more aggressive surgical techniques, neoadjuvant chemotherapy becomes a powerful tool to convert borderline resectable (BRPC) and locally advanced pancreatic cancers (LAPC) into a resectable scenario. In the present multicentric retrospective study, we evaluated the influence of FOLFIRINOX (FFX) and gemcitabine (GEM)-based neoadjuvant therapy on patient prognosis.

Methods

Data on 239 patients from 7 centers across Europe was gathered using an online database. Patients having received their first cycle of chemotherapy for BRPC/LAPC before 06/2017, with a minimum follow-up of 12 months, were included in the intention-to-treat analysis.

Results

Patients treated with neoadjuvant FFX (n=135) and gemcitabine + nab-paclitaxel (GNP) (n=38) had significantly improved radiological response according to RECIST criteria as compared to single-agent GEM (n=16), with a partial/complete response of 59.3%, 55.3% and 6.25% respectively ($p < 0.001$). Treatment with FFX (n=135) and GNP (n=38) resulted in higher resection rates compared to GEM (73.3%, 81.6% and 43.8%; FFX vs GEM $p = 0.01$, GNP vs GEM $p = 0.005$). Regardless of regime, patients who were resected had significantly prolonged overall survival compared to non-resected patients ($p < 0.01$). Complete pathological responses (ypT0 ypN0) were predominantly observed with FFX ($p = 0.01$). Adjuvant GNP in addition to successful neoadjuvant therapy and surgery resulted in a trend towards improved median survival as compared to postoperative observation (47.0 vs. 30.1 months, $p = 0.06$).

Conclusions

Representing one of the largest studies published so far, our results reveal that patients with BRPC/LAPC should be offered either FFX or GNP to improve chances of resection and with this also survival.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. **Ilic M, Ilic I.** „Epidemiology of pancreatic cancer“. *World J Gastroenterol.* 2016 Nov 28; 22(44): 9694–9705
2. **McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, et al.** „Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes“. *World of Gastroenterol.* 2018 Nov 21; 24(43):4846-4861.
3. **Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Waldeyer-Sauerland M, Waldmann A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, Klein S, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A, Trempl K, Vollmer G, Weg-Remers S, Barnes B, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Fiebig J, Franke M, Gurung-Schönfeld I, Haberland J, Kraywinkel K, Wienecke A**
„Krebs in Deutschland für 2015/2016.“ 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2019
4. **Rahib L, Smith BD, Aizenberg R et al.** „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): 2913-2921
5. **Ferlay J, Partensky C, Bray F.** “More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017”. *Acta Oncol* 2016;55(9-10): 1158-1160.
6. **Siegel R, Naishadham D, Jemal A.** “Cancer statistics”, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(1): 10-29.
7. **Böcker W, Heitz PU.** „Pathologie“: Elsevier, Urban&FischerVerlag; 2012.
8. **Zheng J, Guintier MA, Merchant AT, et al.** „Dietary patterns and risk of pancreatic cancer: a systematic review.“ *Nutr Rev.* 2017 Nov; 75(11): 883–908.
9. **Andreotti G, Silverman DT.** „Occupational risk factors and pancreatic cancer: a review of recent findings.“ *Mol Carcinog* 2012;51:98-108.
10. **Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB.** „Epidemiology of pancreatic cancer: an overview.“ *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:699-708.
11. **Luo J, Margolis KL, Adami HO, et al.** „Women’s Health Initiative Investigators. Obesity and risk of pancreatic cancer among postmenopausal women: the Women’s Health Initiative“ (United States). *Br J Cancer* 2008; 99: 527-31
12. **Gumbs AA, Bessler M, Milone L, et al.** „Contribution of obesity to pancreatic carcinogenesis.“ *Surg Obes Relat Dis* 2008; 4: 186-93
13. **Stolzenberg-Solomon RZ, Adams K, Leitzmann M, et al.** „99 Adiposity, physical activity, and pancreatic cancer in the National Institutes of Health – AARP Diet and Health Cohort.“ *Am J Epidemiol* 2008; 167: 586-97

14. **McKay CJ, Glen P, McMillan DC.** „Chronic inflammation and pancreatic cancer.“ *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 65-73. Review.
15. **Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee Met al.** „Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series.“ *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 111-9
16. **del Chiaro M, Zerbi A, Falconi M et al.** „Cancer risk among the relatives of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma.“ *Pancreatology* 2007; 7: 459-69
17. **McWilliams RR, Rabe KG, Olswold C et al.** “Risk of malignancy in first-degree relatives of patients with pancreatic carcinoma” *Cancer*, 2005. 104(2): 388-94.
- 18: **Yun, Y. H., K. W. Jung, et al.** "Cigarette smoking and cancer incidence risk in adult men: National Health Insurance Corporation Study." *Cancer Detect Prev* 2005. 29(1): 15-24.
- 19: **Yun, Y. H., M. K. Lim, et al.** "Relative and absolute risks of cigarette smoking on major histologic types of lung cancer in Korean men." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005. 14(9): 2125-30.
- 20: **Löhr , H., Friess** (2003). "Pankreaskarzinom." UNI-MED Verlag 1.
- 21: **Bagnardi, V., M. Blangiardo, et al.** "Alcohol consumption and the risk of cancer: a meta-analysis." *Alcohol Res Health* 2001. 25(4): 263-70.
- 22: **Berrington de Gonzalez A, Yun JE, Lee SY, et al.** „Pancreatic cancer and factors associated with the insulin resistance syndrome in the Korean cancer prevention study.“ *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 359-64
23. **Hart AR, Kennedy H, Harvey I.** „Pancreatic cancer: a review of the evidence on causation.“ *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 275-82. Review
24. **Chari ST, Leibson CL, Rabe KG et al.** „Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer.“ *Gastroenterology* 2008; 134: 95-101
25. **Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, et al.** „ABO blood group and the risk of pancreatic cancer.“ *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:424–431
26. **Memba R, Duggan SN, Ni Chonchubhair HM et al.** „The potential role of gut microbiota in pancreatic disease: A systematic review.“ *Pancreatology.* 2017;17:867–874
27. **Shi C, Hruban RH, Klein AP.** „Familial pancreatic cancer“. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:365-374.
28. **Haeberle L, Esposito I** „Pathology of Pancreatic cancer” *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019; 4:50.
29. **Luttges J, Kloppel G.** „Pancreatic ductal adenocarcinoma and its precursors“. *Pathologe* 2005;26:12- 17.30

30. **Ott C; Heinmöller E, Gaumann A et al.** “Intraepithelial neoplasms (PanIN) and intraductal papillary-mucinous neoplasms (IPMN) of the pancreas as precursor lesions of pancreatic carcinoma” *Med Klin (Munich)*. 2007;102:127-135 Review.
31. **Kaiser MH, Barkin J, MacIntyre JM.** “Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation.” *CMAJ*. 2013 Oct 1; 185(14): 1219–1226.
32. **Kanji ZS, Gallinger S.** „Diagnosis and management of pancreatic cancer“ *World J Gastrointest Oncol*. 2018 Oct 15; 10(10): 317–327.
33. **Seufferlein T, Prozner M, Becker T, et al.** „S3 Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom“. *Z Gastroenterol* 2013; 51(12): 1395- 1440, Georg Thieme Verlag
34. **Boysen AK, Haarh V, Soendergaard G, Yilmaz MK.** „Metastasis from pancreatic cancer located at the incision line of a mastectomy: a case report and review of literature.“ *Gastrointest Cancer Res* 2011;4:194-6.
35. **Javed AA, Wright MJ, Siddique A, et al.** „Outcome of Patients with Borderline Resectable Pancreatic Cancer in the Contemporary Era of Neoadjuvant Chemotherapy.“ *J Gastrointest Surg* 2018.
36. **Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, et al.** „Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages.“ *PLoS Med* 2010;7(4): e1000267.
37. **Eguia V, Gonda TA, Saif MW.** „Early detection of pancreatic cancer.“ *JOP* 2012;13:131-4.
38. **Dodson LF, Hawkins WG, Goedegebuure P.** „Potential targets for pancreatic cancer immunotherapeutics.“ *Immunotherapy* 2011;3:517-37.
39. **Badger SA, Brant JL, Jones C, et al.** „The role of surgery for pancreatic cancer: a 12-year review of patient outcome.“ *Ulster Med J* 2010;79:70-5.
40. **Bruns CJ, Jauch KW.** „Surgical treatment of pancreatic cancer.“ *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 798-802
41. **Dietel M, Harrison TR,** Universitätsklinikum „C. Harrisons Innere Medizin“: ABW Wissenschaftsverlag; 2009.
42. **Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al.** “FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer.” *N Engl J Med* 2011;364(19): 1817-1825.
43. **Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al.** “Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine.” *N Engl J Med* 2013;369(18): 1691-1703.
44. **Amanam I, Chung V.** “Targeted Therapies for Pancreatic Cancer” *Cancers (Basel)* 2018 Feb; 10(2): 36.
45. **LaRocca CJ, Warner SG.** “A New Role for Vitamin D: The Enhancement of Oncolytic Viral Therapy in Pancreatic Cancer” *Biomedicines*. 2018 Dec; 6(4): 104.

46. **Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al.** „1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience.“ *J Gastrointest Surg* 2006;10:1199-210; discussion 210- 1.
47. **Lewis R, Drebin J, Callery M et al.** „A contemporary analysis of survival for resected pancreatic ductal adenocarcinoma.“ *HPB(Oxford)* 2013 Jan 15(1):49-60
48. **Rouanet M, Lebrin M, Gross F et al.** „Gene Therapy for Pancreatic Cancer: Specificity, Issues and Hopes.“ *Int J Mol Sci.* 2017:18.
49. **Conroy T. HP, Hebbar M., Abdelghani M.B et al.** GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: „A multicenter international randomized phase III trial comparing adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas.“ In: *ASCO annual Meeting*; 2018;2018.
50. **Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, et al.** „Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Results in Resectability in 60% of the Patients“ *Ann Surg* 2016;264(3): 457-463
51. **Gemenetzis G, Groot VP, Blair AB, et al.** „Survival in locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection“ *Ann Surg* 2018
52. **Michelakos T, Pergolini I, Castillo CF, et al.** „Predictors of Resectability and Survival in Patients with Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer who Underwent Neoadjuvant Treatment with FOLFIRINOX.“ *Ann Surg* 2017
53. **Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al.** „Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.“ *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5: v56-68
54. **Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al.** „Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology“. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(8): 1028-1061
55. **Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, McMahon MJ, Guillou PJ, Anthony A.** „Redefining the R1 Resection in pancreatic Cancer.“ *BR J Surg* 2006;93(10): 1232-1237
56. **Saklad M.** „Grading of patients for surgical procedures.“ *Anesthesiology* 1941(2): 281 - 284
57. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al.** „New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1)“ *Eur J Cancer* 2009;45(2): 228-247
58. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.
https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
59. **Dindo D, Demartines N, Clavien PA.** „Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey.“ *Ann Surg* 2004;240(2): 205-213.

60. **Laheru D, Jaffee EM.** 2005. „Immunotherapy for pancreatic cancer - science driving clinical progress.“ *Nat Rev Cancer* 5:459-467.
61. **Suker M, Beumer BR, Sadot E, et al.** „FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis.“ *Lancet Oncol* 2016;**17**(6): 801-810.
62. **Kim S, Signorovitch JE, Yang H, et al.** „Comparative Effectiveness of nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine vs FOLFIRINOX in Metastatic Pancreatic Cancer: A Retrospective Nationwide Chart Review in the United States.“ *Adv Ther* 2018.
63. **Pietrasz D, Turrini O, Vendrely V, et al.** “How Does Chemoradiotherapy Following Induction FOLFIRINOX Improve the Results in Resected Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? An AGEO-FRENCH Multicentric Cohort.” *Ann Surg Oncol* 2018.
64. **He J, Blair AB, Groot VP, et al.** „Is a Pathological Complete Response Following Neoadjuvant Chemoradiation Associated With Prolonged Survival in Patients With Pancreatic Cancer?“ *Ann Surg* 2018;**268**(1): 1-8
65. **Basturk O, Saka B, Balci S, et al.** “Substaging of Lymph Node Status in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Has Strong Prognostic Correlations: Proposal for a Revised N Classification for TNM Staging”. *Ann Surg Oncol* 2015;**22** Suppl 3: S1187-1195.
66. **Eshmuminov D, Schneider MA, Tschuor C, et al.** „Systematic review and meta-analysis of postoperative pancreatic fistula rates using the updated 2016 International Study Group Pancreatic Fistula definition in patients undergoing pancreatic resection with soft and hard pancreatic texture.“ *HPB (Oxford)* 2018.
67. **Christians KK, Tsai S, Mahmoud A, et al.** “Neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreas cancer: a new treatment paradigm?” *Oncologist* 2014;**19**(3): 266-274.
68. **Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, et al.** „Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer.“ *Ann Surg* 2015;**261**(1): 12-17
69. **Delpero JR, Jeune F, Bachellier P, et al.** „Prognostic Value of Resection Margin Involvement After Pancreaticoduodenectomy for Ductal Adenocarcinoma: Updates From a French Prospective Multicenter Study.“ *Ann Surg* 2017;**266**(5): 787-796.
70. **Strobel O, Hank T, Hinz U, et al.** „Pancreatic Cancer Surgery: The New R-status Counts.“ *Ann Surg* 2017;**265**(3): 565-573.
71. **Katz MH, Shi Q, Ahmad SA, et al.** “Preoperative Modified FOLFIRINOX Treatment Followed by Capecitabine-Based Chemoradiation for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101.” *JAMA Surg* 2016;**151**(8): e161137.
72. **Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al.** “Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;**4**(7): 963-969.

73. **Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, 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): 1011-1024.
74. **Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al.** “Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial.” *JAMA* 2007;297(3): 267-277.
75. **Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, 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): 248-257.
76. **Roland CL, Katz MH, Tzeng CW, et al.** “The Addition of Postoperative Chemotherapy is Associated with Improved Survival in Patients with Pancreatic Cancer Treated with Preoperative Therapy.” *Ann Surg Oncol* 2015;22 Suppl 3: S1221-1228.
77. **Weniger M, Moir J, Damm M, et al.** „Respect – A multicenter retrospective study on preoperative chemotherapy in locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer” *Pancreatology* 2020; Vol 20(6):1131-1138
78. **Weniger M, Moir J, Damm M, et al.** „Neoadjuvant therapy in elderly patients receiving FOLFIRINOX or gemcitabine/nab-paclitaxel for borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer is feasible and lead to a similar oncological outcome compared to non-aged patients – Results of the RESPECT-Study” *Surgical Oncology* 2020; 35:285-297

Websites:

<https://www.gekid.de/>

<https://www.krebsdaten.de/bauchspeicheldruesenkrebs>

<https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/pancreatic-cancer/eupdate-cancer-of-the-pancreas-treatment-recommendations>

8 ANHANG

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1 Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2016 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs), modifiziert nach Krebsdaten, RKI (Seite 7)

Abb. 1.2 Prozentualer Anteil krebsassoziierter Todesfälle in Deutschland 2015, modifiziert nach Krebsdaten, RKI (Seite 7)

Abb. 1.3 Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz- und Mortalitätsrate des Pankreaskarzinoms, modifiziert nach Krebsdaten, RKI (Seite 8)

Abb. 1.4 Zellentartungsstadien des Pankreas modifiziert nach Clinical Cancer Research 2012 (Seite 12)

Abb. 1.5 Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, nach Geschlecht, Deutschland 2015 – 2016 modifiziert nach Krebsdaten, RKI (Seite 17)

Abb. 2.1 Ausschnitt der für RESPECT verwendeten Onlinedatenbank (Seite 20)

Abb. 3.1 Gesamtüberleben (ITT) nach neoadjuvanter Therapie (Seite 30)

Abb. 3.2 Gesamtüberleben mit und ohne Gefäßresektion (Seite 31)

Abb. 3.3 Gesamtüberleben bei adjuvanter Therapie nach neoadjuvanter Therapie und Resektion (Seite 33)

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1 Neoadjuvante Therapien klassifiziert als „Andere“ (Seite 22)

Tabelle 3.2 Patientencharakteristika (Seite 23)

Tabelle 3.3 Ergebnisse nach neoadjuvanter Behandlung (Seite 24)

Tabelle 3.4 Chirurgische Eingriffe (Seite 26)

Tabelle 3.5 Postoperative Histologie (Seite 28)

Tabelle 3.6 Prä- und postoperative Behandlung (Seite 32)

8.3 Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. Werner für die Möglichkeit danken, an seiner Klinik promovieren zu dürfen.

Mein ganz herzlicher Dank gilt außerdem meinem Doktorvater PD Dr. Jan D'Haese für die Bereitstellung- und durchgehend gute Betreuung dieser Arbeit.

Ganz besonders hervorheben möchte ich meinen promovierten Betreuer Dr. Maximilian Weniger. Mit weit überdurchschnittlichem Einsatz, großer Geduld und außerordentlicher Kompetenz begleitete er mich auf dem gelegentlich etwas steinigem Weg einer Doktorarbeit und war trotz temporärer Zeitzonendifferenzen engmaschig für mich zu sprechen. Hierfür der größtmögliche Dank, Max!

Weiterhin gilt mein Dank dem gesamten Team, das an unserer Studie beteiligt war und diese so gut zum Abschluss gebracht hat.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Bei meinem Bruder Felix Schmid für die Hilfestellung bei den Illustrationen dieser Arbeit, meinem Bruder Alexander Schmid und meiner Schwester Dr. Lena Schmid für das große Interesse und die beratenden Gespräche. Und allen voran bei meinen Eltern Ute Oebbecke-Schmid und Reinhard Schmid, die mir in allen Lebensphasen die bestmögliche Unterstützung haben zukommen lassen.

8.4 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Karlsruhe, den 09.05.2022

Daniel Schmid