

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael von Bergwelt

**Zeit bis zur Therapieeinleitung
und strukturierte Nachsorge als prognostische Variablen
bei Patienten mit Pankreaskarzinom**

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

vorgelegt von
Karoline Theresia Schirle
aus
Tettngang
2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Stefan Böck
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Max Schnurr Prof. Dr. med. Julia Mayerle
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. med. Stephan Kruger
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	04.05.2022

**Gewidmet meinen Eltern
und meiner Schwester Hannah**

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	VII
1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese des Pankreaskarzinoms	1
1.2	Diagnostik.....	2
1.3	Therapie	3
1.3.1	Resektables Pankreaskarzinom (Stadium I und II)	3
1.3.1.1	Nachsorge	4
1.3.2	Lokal fortgeschrittenes, nicht resektibles Pankreaskarzinom (Stadium III).....	5
1.3.3	Metastasiertes Pankreaskarzinom (Stadium IV)	5
1.4	Prognostische Biomarker für das Pankreaskarzinom	7
1.5	Zeit bis zur Therapieeinleitung.....	8
1.6	Zielsetzung	11
1.6.1	Nachsorge und Rezidivdiagnostik.....	11
1.6.2	Zeit bis zur palliativen Therapieeinleitung	11
2	Patientenkollektiv und Methoden	12
2.1	Patientenkollektiv.....	12
2.2	Datenerfassung	12
2.2.1	Allgemein erfasste Parameter.....	13
2.2.2	Spezifische Parameter- Nachsorge und Rezidivdiagnostik.....	14
2.2.3	Spezifische Parameter - Zeit bis zur Therapieeinleitung	17
2.3	Statistische Methoden	18
2.3.1	Beschreibung Patientenkollektiv	18
2.3.2	Überlebenszeiten	19
2.3.3	Überlebensanalysen	19
2.3.3.1	Univariate COX-Regressionsanalyse.....	21
2.3.3.2	Kaplan-Meier-Methode und Log-Rank-Test.....	22

2.3.3.3	Multivariate COX-Regressionsanalyse	28
2.3.4	Statistische Methoden zur Beantwortung der Frage des Einflusses des Zeitpunkts und der Art der Rezidivfeststellung auf das Überleben.....	28
2.3.5	Statistische Methoden zur Beantwortung der Frage des Einflusses der Zeit bis zur Einleitung der palliativen Erstlinientherapie auf das Überleben	29
2.3.6	<i>Spearman</i> -Korrelationsanalyse.....	29
3	Ergebnisse.....	30
3.1	Patientenkollektiv.....	30
3.1.1	Charakteristika des Patientenkollektivs.....	30
3.2	Fragestellung Einfluss des Zeitpunkts und der Art der Rezidivfeststellung auf das Überleben	32
3.2.1	Patientenkollektiv	32
3.2.2	Charakteristika kurativ operierter Patienten	33
3.2.3	Fragestellung Einfluss des Zeitpunkts der Rezidivfeststellung auf das Überleben	36
3.2.3.1	Verteilung des Zeitpunkts der Rezidivfeststellung	36
3.2.3.2	Univariate Analyse prognostischer Faktoren	36
3.2.3.3	Multivariate Analyse prognostischer Faktoren	43
3.2.4	Fragestellung Einfluss der Art der Rezidivfeststellung auf das Überleben	44
3.2.4.1	Verteilung der Art der Rezidivfeststellung	44
3.2.4.2	Univariate Analyse prognostischer Faktoren	45
3.2.4.3	Multivariate Analyse prognostischer Faktoren	51
3.3	Fragestellung Einfluss der Zeit bis zur Einleitung der palliativen Erstlinientherapie auf das Überleben.....	52
3.3.1	Patientenkollektiv	52
3.3.2	Charakteristika der Patienten mit palliativer Therapie.....	54
3.3.3	Zeit bis zur Einleitung der palliativen Erstlinientherapie	56

3.3.4	Verzögerungsgründe.....	57
3.3.5	Univariate Analyse prognostischer Faktoren.....	58
3.3.6	Multivariate Analyse prognostischer Faktoren	66
3.3.7	Korrelation von CA 19-9 vor palliativer Erstlinientherapie und Zeit bis zur Einleitung der palliativen Erstlinientherapie sowie Patientencharakteristika von Patienten mit einer TTI > 60 Tage.....	67
4	Diskussion	69
4.1	Diskussion der Ergebnisse und Methoden	70
4.1.1	Fragestellung Einfluss des Zeitpunkts und der Art der Rezidivfeststellung auf das Überleben	70
4.1.1.1	Charakteristika und Überlebenszeiten kurativ operierter Patienten	70
4.1.1.2	Verteilung von Zeitpunkt und Art der Rezidivfeststellung.....	70
4.1.1.3	Prognostische Aussagekraft des Zeitpunkts und der Art der Rezidivfeststellung.....	71
4.1.2	Fragestellung Einfluss der Zeit bis zur Einleitung der palliativen Erstlinientherapie auf das Überleben	78
4.1.2.1	Charakteristika und Überlebenszeiten der Patienten mit palliativer Therapie.....	78
4.1.2.2	Zeit bis zur Einleitung der palliativen Erstlinientherapie	78
4.1.2.3	Verzögerungsgründe	79
4.1.2.4	Prognostische Aussagekraft der Zeit bis zur Einleitung der palliativen Erstlinientherapie	80
4.1.2.5	Implikationen für die Klinik und Empfehlungen für zukünftige Forschung - Fragestellung Einfluss der Zeit bis zur Einleitung der palliativen Erstlinientherapie auf das Überleben	84
4.2	Limitationen	86
5	Zusammenfassung	88
6	Literaturverzeichnis.....	90
7	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	106

7.1	Abbildungsverzeichnis	106
7.2	Tabellenverzeichnis	108
8	Danksagung.....	110
9	Lebenslauf	111
10	Publikationen	113
10.1	Originalarbeiten	113
10.2	Kongressbeiträge	113
11	Anhang	114
11.1	TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms.....	114
11.2	Tumorstadium des Pankreaskarzinoms.....	114
11.3	Im Rahmen dieser Arbeit erhobene Parameter	115
11.4	Multivariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten (Fragestellung Einfluss des Zeitpunkts der Rezidivfeststellung auf das Überleben)	121
11.4.1	Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS - <i>Disease-free survival</i>) 121	
11.4.2	Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS - <i>Progression free survival</i>).....	122
11.5	Multivariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten (Fragestellung Einfluss der Art der Rezidivfeststellung auf das Überleben)	122
11.5.1	Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS - <i>Disease-free survival</i>) 122	
11.5.2	Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS - <i>Progression free survival</i>).....	123
11.6	Charakteristika der Patienten mit palliativer Therapie bei Beginn der Erstlinientherapie unterteilt nach TTI \leq 60 Tage vs. $>$ 60 Tage	123
12	Eidesstattliche Versicherung.....	125

I. Abkürzungsverzeichnis

ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZ	Allgemeinzustand
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
DFS	<i>Disease-free survival</i> (Krankheitsfreies Überleben)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ESPAC	<i>European Study Group for Pancreatic Cancer</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
JPS	<i>Japan Pancreas Society</i>
Log	(natürlicher) Logarithmus
MPACT	<i>Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Clinical Trial</i>
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OS	<i>Overall survival</i> (Gesamtüberleben)
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
PFS	<i>Progression-free survival</i> (Progressionsfreies Überleben)
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>
TNM	Tumor-/ Nodus-/ Metastase
TTI	<i>Time to treatment initiation</i> (Zeit zwischen erster Bildgebung, bei der ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom festgestellt wird und Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie)
5-FU	5-Fluorouracil
95% KI	95% Konfidenzintervall

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese des Pankreaskarzinoms

Im Jahr 2014 betrug die Inzidenz des Pankreaskarzinoms in Deutschland 17 130, das mittlere Erkrankungsalter lag bei 75 Jahren für Frauen beziehungsweise 72 Jahren für Männer. Die Anzahl der Sterbefälle lag im selben Jahr bei 16 615 und entsprach damit in etwa der Zahl an Neuerkrankungen (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2017).

Insgesamt gehört das Adenokarzinom des Pankreas damit zu den am häufigsten tödlich verlaufenden Tumorerkrankungen (Ryan et al. 2014) und belegte unter den Krebstodesursachen in Deutschland 2014 bei Männern mit 6,8% und bei Frauen mit 8,2% jeweils den vierten Platz (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2017).

Insgesamt zeigt sich somit in Deutschland - ähnlich wie in der gesamten Europäischen Union - eine Zunahme von Inzidenz und Todesfällen durch ein Pankreaskarzinom (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2016). Eine mögliche Erklärung hierfür ist unter anderem der sich verändernde Lebensstil. Dieser geht mit Adipositas einher, welche ein gesicherter Risikofaktor für die Entstehung von Pankreaskarzinomen darstellt (Aune et al. 2012). Weitere gesicherte Risikofaktoren sind erhöhter Alkoholkonsum sowie Aktiv- und Passivrauchen (Maisonneuve und Lowenfels 2015). Ca. 10% der Pankreaskarzinome entstehen auf Grundlage familiärer Prädisposition (Hruban et al. 2010), ein geringer Anteil davon wiederum lässt sich auf genetische Syndrome zurückführen, z.B. auf hereditäre Pankreatitis, das Peutz-Jeghers-Syndrom sowie das FAMMM-Syndrom (Llach et al. 2020).

Prognosen der *International Agency for Research on Cancer* deuten darauf hin, dass die durch Pankreaskarzinome bedingten Todesfälle in Europa im Jahr 2025 um 25% höher sein werden als die durch Brustkrebs bedingten (Ferlay et al. 2016). Pankreaskarzinome werden in Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika im Jahr 2030 womöglich die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache darstellen (Quante et al. 2016; Rahib et al. 2014). Als mögliche Ursachen hierfür werden der späte Diagnosezeitpunkt (Ryan et al. 2014) sowie die aggressive Tumorbilogie (Kamisawa et al. 2016) angeführt.

Histologisch handelt es sich in 95% der Fälle um von exokrinen Drüsenanteilen ausgehende, duktale Adenokarzinome. Azinuszellkarzinome, muzinöse Zystadenome und endokrine Tumore hingegen kommen nur selten vor (Seufferlein et al. 2013). Die den Pankreaskarzinomen zugrunde liegende Tumorbiologie ist komplex und geht mit durchschnittlich 63 Mutationen einher (Jones et al. 2008). Mutationen finden sich dabei häufig im *KRAS*-, *CDKN2A*-, *TP53*- und *SMAD4*-Gen (Kamisawa et al. 2016).

1.2 Diagnostik

Pankreaskarzinome werden häufig erst spät klinisch auffällig. Sie können sich dann in Form unspezifischer Symptome wie Gewichtsverlust, abdominellen Schmerzen, Rückenschmerzen oder Dyspepsie äußern (Keane et al. 2014; Seufferlein et al. 2013). Zu einem Ikterus kommt es vor allem dann, wenn der Pankreaskopf vom Tumor betroffen ist (Vincent et al. 2011).

Bei entsprechendem klinischen Verdacht erfolgt die bildgebende Primärdiagnostik in Form einer Oberbauchsonographie, Multidetektor-Computertomographie (Multidetektor-CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT). Für spezielle Fragestellungen kann eine endosonographische Bildgebung oder eine Darstellung der Gallengänge mit Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) oder endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) durchgeführt werden (Seufferlein et al. 2013).

Zeigt sich in der Bildgebung eine nicht kurativ zu behandelnde Erkrankung, ist vor Einleitung einer entsprechenden Therapie eine histologische Diagnosesicherung empfohlen. Erscheint eine Pankreasraumforderung in der Bildgebung jedoch potentiell kurativ resektabel, wird präoperativ in der Regel keine histologische oder zytologische Probe entnommen (Seufferlein et al. 2013).

Tumormarker wie Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9) oder Carcinoembryonales Antigen (CEA) eignen sich nicht zur Diagnosesicherung, können jedoch für die Einschätzung der Tumorlast (Seufferlein et al. 2013) und zur Therapieüberwachung (Ryan et al. 2014) verwendet werden.

Über die Tumor-/ Nodus-/ Metastase-Klassifikation (TNM-Klassifikation) und Stadieneinteilung (siehe Anhang 11.1 und 11.2) erfolgt dann die Festlegung der Therapiestrategie.

1.3 Therapie

1.3.1 Resektables Pankreaskarzinom (Stadium I und II)

Die operative Therapie von Pankreaskarzinomen im Stadium I / II stellt die einzige potentiell kurative Behandlungsmöglichkeit dar (Ryan et al. 2014) und kommt für ca. 15 - 20% der Patienten mit Pankreaskarzinom in Frage (Tempero et al. 2017; Vincent et al. 2011).

Bei Tumorlokalisation im Pankreaskopf wird eine pyloruserhaltende- oder magenresezierende partielle Duodenopankreatektomie (klassische Whipple-Operation) durchgeführt (Diener et al. 2007). Bei Karzinomen von Pankreaskörper oder -schwanz werden eine (subtotale) Pankreaslinksresektion sowie ggfs. eine totale Duodenopankreatektomie durchgeführt und infiltrierte Nachbarorgane entfernt (Seufferlein et al. 2013). Ziel ist bei allen in kurativer Absicht durchgeführten Operationen eine R0-Resektion (Tempero et al. 2017).

Mehrere große randomisierte Studien zeigten, dass durch eine zusätzliche adjuvante Chemotherapie im Anschluss an eine Operation das krankheitsfreie Überleben und auch das Gesamtüberleben verbessert werden kann (Neoptolemos et al. 2004; Oettle et al. 2007; Stocken et al. 2005; Ueno et al. 2009).

In der adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms werden aktuell Gemcitabin als Monotherapie oder in Kombination mit Capecitabin sowie eine Kombinationschemotherapie nach dem mFOLFIRINOX-Schema verwendet (Conroy und Ducreux 2019). Die Therapie mit Gemcitabin als Monotherapie galt dabei lange Zeit als alleiniger Standard (Conroy und Ducreux 2019). Grundlage für diesen Standard bildeten die Daten der CONKO-001 Studie. In dieser Studie wurden Patienten zwischen einer adjuvanten Behandlung mit Gemcitabin versus einer alleinigen postoperativen Nachsorge randomisiert. Eine adjuvante Therapie mit Gemcitabin war einer alleinigen Nachbeobachtung deutlich überlegen: *Disease-free survival* (DFS) 13,4 Monate vs. 6,9 Monate ($p < 0,001$) und *overall survival* (OS) 22,8 Monate vs. 20,2 Monate ($p = 0,005$; (Oettle et al. 2007)). In einem Vergleich mit 5-Fluorouracil (5-FU) / Folinsäure (*European Study Group for Pancreatic Cancer-3-Studie* (ESPAC-3-Studie)) zeigte Gemcitabin eine vergleichbare Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit (Neoptolemos et al. 2012; Neoptolemos et al. 2010; Seufferlein et al. 2013).

Neuere Studienergebnisse haben noch keinen Eingang in die aktuell noch gültigen S3-Leitlinienempfehlungen gefunden, zeigen jedoch weitere vielversprechende Therapieschemata für die adjuvante Behandlung von Pankreaskarzinomen (Conroy et al. 2018; Neoptolemos et al. 2017). Die im Jahr 2017 veröffentlichte ESPAC-4-Studie verglich eine adjuvante Therapie bestehend aus Gemcitabin plus Capecitabin mit einer Gemcitabin-Monotherapie. Die Kombinationstherapie zeigte sich bezüglich des Gesamtüberlebens als statistisch signifikant überlegen (28,0 Monate vs. 25,5 Monate (*Hazard ratio* (HR) 0,82, 95% Konfidenzintervall (95% KI): 0,68 - 0,98; $p = 0,032$); (Neoptolemos et al. 2017)). In dieser Studie zeigte sich jedoch kein Unterschied im DFS. In einem selektionierten Patientenkollektiv zeigte sich die modifizierte FOLFIRINOX-Therapie sowohl hinsichtlich DFS als auch OS gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie als deutlich überlegen (DFS 21,6 vs. 12,8 Monate; HR 0,58, 95% KI: 0,46 - 0,73; $p < 0,001$; OS 54,4 vs. 35,0 Monate; HR 0,64, 95% KI: 0,48 - 0,86; $p = 0,003$; (Conroy et al. 2018)).

Der optimale Zeitpunkt für die Einleitung einer adjuvanten Chemotherapie ist umstritten. Häufig wird 12 Wochen als Obergrenze für die Zeit bis zur Einleitung einer adjuvanten Therapie angegeben (Ma et al. 2019). Neuere Daten legen nahe, dass Patienten auch noch von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren wenn diese später als 12 Wochen nach Tumorresektion eingeleitet wird (Ma et al. 2019). Die vorgenannte Studie zeigt jedoch auch, dass eine verspätete Therapieeinleitung - ebenso wie eine sehr frühe Therapieeinleitung - mit einer schlechteren Prognose assoziiert sein kann.

Trotz bestmöglicher Therapie liegt das mediane Überleben nach Operation nur bei 11 - 20 Monaten und die 5-Jahresüberlebensrate bei 5 - 19% (Elmi et al. 2017). Hauptgrund hierfür ist, dass nahezu 80% der Patienten innerhalb eines Jahres nach Resektion des Primärtumors ein Rezidiv entwickeln (Groot et al. 2018b).

1.3.1.1 Nachsorge

Für den Nutzen einer Tumornachsorge nach Resektion (und adjuvanter Therapie) eines Pankreaskarzinoms gibt es keine klare Evidenz. Sowohl die US-amerikanische *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) -Guideline als auch die deutsche S3-Leitlinie sprechen sich für die regelmäßige Erhebung einer Anamnese sowie eine körperliche Untersuchung aus (Seufferlein et al. 2013; Tempero et al. 2021). In der

klinischen Praxis werden häufig zusätzlich bildgebende Verfahren und die regelmäßige CA 19-9-Serumspiegelbestimmung eingesetzt. Hinsichtlich des Nutzens dieser Verfahren gibt es jedoch widersprüchliche und nur sehr limitierte Daten (Elmi et al. 2017; Witkowski et al. 2012).

Auch zur Häufigkeit von Nachsorgeuntersuchungen gibt es keine konkreten Empfehlungen. Meist werden Intervalle zwischen drei und sechs Monaten gewählt (Elmi et al. 2017; Nordby et al. 2013).

1.3.2 Lokal fortgeschrittenes, nicht resektables Pankreaskarzinom (Stadium III)

Lokal fortgeschrittene, nicht resektable Pankreaskarzinome (Stadium III) liegen in ca. 30% der Fälle vor (Vincent et al. 2011). Im Median überleben Patienten mit einem solchen Karzinom acht bis 14 Monate. Kann durch eine Induktionstherapie eine sekundäre Resektabilität erreicht werden, liegt das Überleben bei 17 - 23 Monaten (Vincent et al. 2011).

Die Therapie der Wahl hängt von der lokalen Ausbreitung des Tumors sowie individuellen Patientenmerkmalen wie Alter und Allgemeinzustand (AZ) ab. Falls möglich sollte eine systemische Kombinationschemotherapie mit dem Ziel einer Tumorverkleinerung hin zu einem resektablem Primärtumor durchgeführt werden (Neoptolemos et al. 2018; Seufferlein et al. 2013). Im Sinne einer Einzelfallentscheidung kann bei partiellem Ansprechen oder stabiler Erkrankung unter einer dreimonatigen Chemotherapie gegebenenfalls eine sequentielle Radiochemotherapie mit dem Ziel einer weiteren Tumorverkleinerung angeschlossen werden (Neoptolemos et al. 2018; Seufferlein et al. 2013). Bei weit fortgeschrittenem Primärtumor oder eingeschränktem Allgemeinzustand kann dem Patienten eine palliative Chemotherapie nach den unter 1.3.3 genannten Prinzipien angeboten werden.

1.3.3 Metastasiertes Pankreaskarzinom (Stadium IV)

Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom und einem *Eastern Cooperative Oncology Group-* (ECOG) *Performance Status* 0 - 2 sollte eine palliative Chemotherapie angeboten werden (Kamisawa et al. 2016; Ryan et al. 2014; Seufferlein et al. 2013).

Der Nutzen einer palliativen Chemotherapie gegenüber einer rein supportiven Behandlung wurde dabei in mehreren Studien belegt (Glimelius et al. 1996; Palmer et al. 1994). Für lange Zeit galt hier eine Monotherapie mit Gemcitabin als alleiniger Standard. Grundlage dafür bildeten Daten von Burris und Kollegen: im Vergleich zu einer Fluorouracil-Monotherapie war sowohl das OS (4,41 Monate vs. 5,65 Monate; $p = 0,0025$) als auch die Lebensqualität unter einer Gemcitabin-Monotherapie deutlich besser (Burris et al. (1997)).

Durch Kombination von Gemcitabin mit anderen Chemotherapeutika oder zielgerichteten Substanzen konnten weitere Verbesserungen erzielt werden: Gemcitabin plus Erlotinib führte zu einer statistisch signifikanten, jedoch klinisch nur moderaten Verlängerung von *Progression-free survival* (PFS) und OS (PFS 3,75 Monate vs. 3,55 Monate (HR 0,77, 95% KI: 0,64 - 0,92; $p = 0,004$) und OS 6,24 Monate vs. 5,91 Monate (HR 0,82, 95% KI: 0,69 - 0,99; $p = 0,038$); (Moore et al. 2007)). Von einer Therapie mit Gemcitabin plus Erlotinib profitieren insbesondere Patienten, die innerhalb von acht Wochen ein Hautexanthem auf Gemcitabin plus Erlotinib entwickelten (Heinemann et al. 2013; Moore et al. 2007). Aufgrund der in absoluten Zahlen ausgedrückt nur sehr geringen Prognoseverbesserung und der Verfügbarkeit weiterer Kombinationschemotherapien wird eine Therapie mit Gemcitabin und Erlotinib heute jedoch nur noch selten durchgeführt.

Eine weitere mögliche Therapie erfolgt nach dem FOLFIRINOX-Schema mit den Chemotherapeutika 5-FU / Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin. Bei Patienten mit günstigem Risikoprofil (*ECOG-Performance Status* 0-1, Alter < 76 Jahre) führte eine Therapie nach dem FOLFIRINOX-Schema zu einer Verlängerung von OS (11,1 Monate vs. 6,8 Monate (HR 0,57, 95% KI: 0,45 - 0,73; $p < 0,001$)), PFS (6,4 Monate vs. 3,3 Monate (HR 0,47, 95% KI: 0,37 - 0,59; $p < 0,001$)) und Ansprechrate (31,6% vs. 9,4% ($p < 0,001$)) im Vergleich zu einer Monotherapie mit Gemcitabin (Conroy et al. 2011). Auf Basis der *Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Clinical Trial-Studie* (MPACT-Studie) erfolgte Ende 2013 die Zulassung von nab-Paclitaxel plus Gemcitabin. Auch hier zeigte sich ein verbessertes medianes PFS (5,5 Monate vs. 3,7 Monate (HR 0,69, 95% KI: 0,58 - 0,82; $p < 0,001$)) und medianes OS (8,5 Monate vs. 6,7 Monate (HR = 0,72, 95% KI: 0,62 - 0,83; $p < 0,001$)) von nab-Paclitaxel plus Gemcitabin im Vergleich zu einer Gemcitabin Monotherapie (Von Hoff et al. 2013).

Entsprechend der obigen Erläuterung werden daher als Standardschemata zur Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms bei Patienten in gutem Allgemeinzustand nab-Paclitaxel plus Gemcitabin oder FOLFIRINOX eingesetzt (Ryan et al. 2014; Seufferlein et al. 2013). Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (*ECOG-Performance Status* = 2) kann eine Monotherapie mit Gemcitabin angeboten werden.

Nach Versagen der Erstlinientherapie kann Patienten eine Zweitlinientherapie angeboten werden. Nach Versagen einer Monotherapie mit Gemcitabin konnte der Nutzen einer Zweitlinientherapie mit 5-FU und Oxaliplatin (OFF-Schema) gegenüber *Best supportive care* oder 5-FU Monotherapie gezeigt werden (Oettle et al. 2014; Pelzer et al. 2011). In der Studie von Conroy und Kollegen wurde nach Versagen der Erstlinientherapie mit FOLFIRINOX eine Zweitlinientherapie mit Gemcitabin angeboten (Conroy et al. 2011).

Nach Versagen einer Gemcitabin-basierten Therapie ist die Kombinationstherapie nach dem sogenannten NAPOLI-Schema (nanoliposomales Irinotecan plus 5-FU und Folsäure) einer 5-FU-Monotherapie überlegen (Wang-Gillam et al. 2016). Zusammenfassend kann Patienten in entsprechendem Allgemeinzustand nach Versagen einer Gemcitabin-basierten Chemotherapie eine Kombinationschemotherapie nach dem OFF oder NAPOLI-Schema angeboten werden. Ein direkter Vergleich zwischen den beiden Therapien existiert nicht. Nach Versagen einer FOLFIRINOX-Therapie kann den Patienten eine Gemcitabin-basierte Therapie angeboten werden (Neoptolemos et al. 2018).

1.4 Prognostische Biomarker für das Pankreaskarzinom

Prognostische Faktoren erleichtern die Einschätzung des individuellen Krankheitsverlaufs von Patienten mit Pankreaskarzinom. In zumeist retrospektiven Analysen wurde eine Vielzahl von möglichen klinischen Prognosefaktoren und laborchemischen Biomarkern identifiziert: Beispiele für klinische Prognosefaktoren sind der Allgemeinzustand bei Erstdiagnose (Vincent et al. 2011), Rücken- oder Oberbauchschmerzen (Kamisawa et al. 2016), peritoneale Tumoraussaat sowie das Vorhandensein von Lebermetastasen (Morizane et al. 2011). Der im klinischen Alltag am häufigsten verwendet prognostische Biomarker ist CA 19-9 (Duffy et al. 2010; Tempero et al. 2017). Die präoperative Bestimmung von CA 19-9 wird von NCCN- und

S3-Leitlinie empfohlen und kann auch in die Beurteilung der Resektabilität mit einbezogen werden (Seufferlein et al. 2013; Tempero et al. 2017). Präoperativ deutlich erhöhte CA 19-9-Werte können ein Hinweis auf eine Peritonealkarzinose sein (Seufferlein et al. 2013). Ein postoperativer Rückgang des CA 19-9-Werts (Ferrone et al. 2006) sowie postoperative Werte von < 37 U/ml (Kondo et al. 2014) sind günstige Prognosefaktoren.

Der prätherapeutische CA 19-9-Wert vor Einleitung einer palliativen Therapie ist ein unabhängiger Prognosefaktor (Hess et al. 2008; Reni et al. 2009). Bei der Frage nach der prognostischen Bedeutung des Rückgangs des CA 19-9-Werts während einer palliativen Therapie im Vergleich zum prätherapeutischen Ausgangswert kamen Studien jedoch zu teils widersprüchlichen Ergebnissen (Hess et al. 2008; Reni et al. 2009).

1.5 Zeit bis zur Therapieeinleitung

Im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten konnte beim Pankreaskarzinom in den letzten Jahren lediglich eine geringe Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens durch neue Therapieschemata erreicht werden (Conroy et al. 2011; Javed et al. 2019; Von Hoff et al. 2013). Beeinflussbare prognostische Faktoren sind daher von besonderem klinischen Interesse (Kruger et al. 2020). Einer dieser Faktoren ist die Zeit bis zur Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie (englisch: *Time to treatment initiation*, TTI; (Kruger et al. 2020)).

Bei verschiedenen Tumorentitäten wie dem Mammakarzinom, dem kolorektalem Karzinom, Keimzelltumoren und Tumoren des Hals- und Kopfbereichs zeigte sich in verschiedenen Studien, dass eine Verlängerung der Zeit bis zur Therapieeinleitung mit einem schlechteren Überleben assoziiert ist (Neal et al. 2015). Der prognostische Einfluss der Zeit bis zur Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom ist unklar (Neal et al. 2015). Pankreaskarzinome schreiten sehr schnell voran und zeigen innerhalb eines Jahres einen Progress von einem frühen in ein weit fortgeschrittenes Stadium (Yu et al. 2015), sodass ein Zusammenhang zwischen einer TTI und Überleben an sich wahrscheinlich erscheint (Kruger et al. 2020).

In verschiedenen Studien zeigte sich die TTI bereits als unabhängiger Prädiktor bezüglich des Gesamtüberlebens und der Resektionsrate bei Patienten mit

resektablem Pankreaskarzinom (Glant et al. 2011; Gobbi et al. 2013; Khorana et al. 2019; Neal et al. 2015; Raptis et al. 2010; Sanjeevi et al. 2016; Yun et al. 2012). Auch das Vorliegen von Metastasen zum Zeitpunkt einer eigentlich in kurativer Intention durchgeführten Operation korrelierte mit der TTI (Glant et al. 2011; Gobbi et al. 2013; Khorana et al. 2019; Neal et al. 2015; Raptis et al. 2010; Sanjeevi et al. 2016; Yun et al. 2012).

Pitter et al. (2018) wiesen auf verschiedene Limitation bisher durchgeführter Studien hin, die den Zusammenhang zwischen TTI und Prognose bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom untersuchten. Zum einen wurde der Zusammenhang zwischen Prognose und TTI bislang nur mittels einzelner *cut-off*-Werte untersucht, zum anderen wurden bislang weder das *Waiting time paradox* noch die *Guarantee-time bias* berücksichtigt (Abdel-Rahman et al. 2018; Jooste et al. 2016; Lee et al. 2019; Suzuki et al. 2019).

Das *Waiting time paradox* beschreibt ein statistisches Phänomen, welches in Studien zur Untersuchung des Einflusses von Therapieverzögerung auf das Überleben beobachtet werden kann (Kruger et al. 2020). Bei verschiedenen Tumorentitäten zeigten Patienten mit der kürzesten Therapieverzögerung oder dem kürzesten Intervall zwischen Überweisung und Diagnose die geringste Überlebenschance (Crawford et al. 2002; Rupassara et al. 2006). Als mögliche Erklärung für diesen kontraintuitiven Zusammenhang werden Krankheitsstadium (Crawford et al. 2002), Tumorbiologie (McLean et al. 2013; Neal 2009; Rupassara et al. 2006; Saeed et al. 2016), Tumorlast und körperliche Beeinträchtigung (Kruger et al. 2020) angeführt, welche als Störfaktoren agieren könnten (Crawford et al. 2002). Im Fall der Tumorbiologie beispielsweise gingen Neal (2009) und Rupassara et al. (2006) davon aus, dass bei schnell wachsenden Tumoren die Diagnose früher gestellt wurde, die Patienten aufgrund der aggressiven Tumorbiologie jedoch ein schlechteres Überleben aufwiesen.

Das *Guarantee-time bias* beschreibt ein statistisches Phänomen, das beim Vergleich von Überlebenszeiten zwischen Patientengruppen auftreten kann, welche sich anhand eines klassifizierenden Ereignisses unterscheiden (Giobbie-Hurder et al. 2013). Das klassifizierende Ereignis tritt dabei zu einem bestimmten Zeitpunkt während des *Follow-up* ein. Letzteres muss daher lang genug sein, damit alle Patienten das klassifizierende Ereignis erreichen können (Giobbie-Hurder et al. 2013). Ansonsten

kann es zu einer Verzerrung der Ergebnisse dadurch kommen, dass für manche Patienten das klassifizierende Ereignis nicht eintreten kann und eine Zuteilung in eine bestimmte Gruppe nicht möglich ist. Dies kann den wahren (Gruppen-)Effekt verfälschen (Giobbie-Hurder et al. 2013).

Ebenso wie die Frage der Korrelation zwischen einer verlängerten Zeit bis zur Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie und der Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Berücksichtigung des *Guarantee-time bias* und des *Waiting time paradox* wurde auch die Frage, welche Gründe zu einer verlängerten TTI führten bisher noch nicht ausreichend untersucht (Abdel-Rahman et al. 2018; Jooste et al. 2016; Lee et al. 2019; Suzuki et al. 2019).

1.6 Zielsetzung

1.6.1 Nachsorge und Rezidivdiagnostik

Der Stellenwert einer strukturierten Nachsorge nach Resektion eines Pankreaskarzinoms in kurativer Intention ist umstritten. In unserem Zentrum wird allen Pankreaskarzinom-Patienten regelhaft eine strukturierte Nachsorge angeboten, eine erste *Standard Operating Procedure* (SOP) hierzu wurde am LMU Klinikum bereits im Jahre 2006 etabliert. Anhand der retrospektiven Daten unseres Zentrums lässt sich der mögliche Nutzen einer strukturierten Nachsorge daher nur indirekt untersuchen. Als mögliche Surrogat-Endpunkte wurden untersucht:

1. Korrelation von Prognose und Zeitpunkt der Diagnose eines Rezidivs: Unterscheidet sich die Prognose von Patienten in Abhängigkeit davon, ob das Rezidiv innerhalb oder außerhalb des regulären Nachsorgeintervalls festgestellt wurde?
2. Korrelation von Prognose und Art der Diagnosestellung eines Rezidivs: Unterscheidet sich die Prognose von Patienten in Abhängigkeit davon, ob das Rezidiv mittels Bildgebung, biochemischer Marker (CA 19-9) oder klinisch festgestellt wurde?

1.6.2 Zeit bis zur palliativen Therapieeinleitung

1. Welche Gründe liegen für eine Verzögerung der Zeit bis zur Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom vor?
2. Korreliert eine verlängerte Zeit bis zur Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie mit der Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom? Anders als in vorangegangenen Studien haben wir in unseren Analysen auch mögliche Verzerrungseffekte wie den *Guarantee-time bias* und das *Waiting time paradox* berücksichtigt.

2 Patientenkollektiv und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Patienten aus zwei unterschiedlichen Kohorten eingeschlossen. Dabei handelte es sich einerseits um eine Kohorte, welche im Rahmen der Doktorarbeit von Herrn PD Dr. Michael Haas erstellt worden war (Haas 2011). Andererseits wurden Patientendaten aus der prospektiven LMU Registerstudie „Der Informativ Patient“ erhoben und ausgewertet. Für alle Patienten galten folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien

- Schriftliche Einwilligung zur prospektiven Datenerhebung sowie Aufbewahrung und Analyse von Tumorgewebe und Blutproben.
- histologisch gesicherte Diagnose eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas

Ausschlusskriterien

- seltene histologische Subtypen (Azinuszellkarzinom, papillär-muzinöses Karzinom, siegelringzellig differenziertes Adenokarzinom, neuroendokrine Tumore oder Karzinome) des Pankreas
- Patienten ohne Bildgebung vor Therapiebeginn
- Patienten mit Operation bei Erstdiagnose trotz palliativer Situation und bekannter Metastasierung
- Zweitmalignom

2.2 Datenerfassung

Grundlage der Datenerfassung stellten Ambulanzakten, bereits im ärztlichen Zentralarchiv archivierte Akten, digitale Akten des klinischen Arbeitsplatzsystems (KAS) und das zur Zytostatikaanforderung und -zubereitung verwendete Zenzy®-Programm des LMU Klinikums dar.

Zur Informationsgewinnung wurden Aufnahme- und Anamnesebögen, Arztbriefe mit Therapie- und Verlaufsberichten, Ergebnisse radiologischer und pathologischer Untersuchungen, Operationsberichte und Behandlungsprotokolle sowie Laborwerte verwendet.

Fehlende Informationen wurden bei vor- beziehungsweise nachbehandelnden Ärzten und Krankenhäusern angefordert und nach Möglichkeit ergänzt. Die Erfassung der Parameter beziehungsweise Nachbeobachtung aller Patienten erfolgte bis zum Stichtag 05.02.2017.

2.2.1 Allgemein erfasste Parameter

Alle im Rahmen der Recherche für diese Arbeit erhobenen Parameter, inklusive jener, die nicht Bestandteil der Berechnungen dieser Arbeit waren, finden sich im Anhang unter 11.3. Die für die Arbeit verwendeten Parameter sind fett gedruckt.

In die durch Vordoktoranden bereits erstellte Datenbank wurden für jeden Patienten des untersuchten Kollektivs die bereits vorhandenen Parameter überprüft und ggfs. ergänzt (siehe Tabelle 2-1).

Tabelle 2-1: Bereits in der Datenbank vorhandene Parameter

Codierung		
Geburtsdatum		
Geschlecht	1	Männlich
	2	Weiblich
Datum Erstdiagnose		
Stadium Erstdiagnose	1	lokal fortgeschritten
	2	metastasiert
	3	resektabel
ECOG-Performance Status (Oken et al. 1982)	0	Patient ist in der Lage alle Arbeiten ohne Einschränkung auszuüben
	1	Einschränkung bei körperlich anstrengender Arbeit, leichte Arbeit kann verrichtet werden, Patient ist gehfähig
	2	Selbstversorgung möglich, nicht arbeitsfähig, > 50% der wachen Zeit außerhalb des Betts, Patient ist gehfähig
	3	Selbstversorgung eingeschränkt möglich, > 50% der wachen Zeit liegend / sitzend
	4	voll pflegebedürftig, Patient kann nur noch sitzen oder liegen
	5	Patient verstorben
Tumorlokalisation	0	fehlende Angabe
	1	Pankreaskopf
	2	Pankreaskörper

	3	Pankreasschwanz
Histologie	0	unbekannt
	1	Adenokarzinom (duktal)
	2	Azinuszellkarzinom
	3	Papillär-muzinöses Karzinom
	4	Adenosquamöses Karzinom
	5	Muzinöses Adenokarzinom
	6	Siegelringzellig differenziertes Adenokarzinom
	7	Neuroendokriner Tumor des Pankreas (nicht näher definiert)
	8	Großzelliger neuroendokriner Tumor des Pankreas
Grading	1	G1, gut differenziertes Gewebe
	2	G2, mäßig differenziertes Gewebe
	3	G3, gering differenziertes Gewebe
	4	G4, undifferenziertes Gewebe
CA 19-9 baseline Wert (U/ml)		
Ereignis Tod	0	Nein
	1	Ja

Todesdatum / Datum des letzten Akteneintrags

ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9

Das *Datum der Erstdiagnose* wurde definiert als Datum der histologischen Diagnosesicherung. Der Parameter *CA 19-9 baseline Wert* war der zu Beginn der ersten eingeleiteten Therapie im Serum gemessene CA 19-9-Wert (U/ml).

2.2.2 Spezifische Parameter- Nachsorge und Rezidivdiagnostik

Anschließend wurden spezifische Parameter hinsichtlich Nachsorge und Rezidivdiagnostik nach Resektion eines Pankreaskarzinoms in kurativer Intention erhoben (siehe Tabelle 2-2).

Tabelle 2-2: Spezifische Parameter - Nachsorge und Rezidivdiagnostik

Codierung
Datum Operation in kurativer Intention

Ereignis Rezidiv	0	Nein
	1	Ja
Datum Rezidiv		
Art der Rezidivfeststellung	1	Bildgebung
	2	klinisch
	3	biochemisch
Art der klinischen Beschwerden bei klinischem Rezidiv	0	unbekannt
	1	Aszites
	2	Peritonealkarzinose
	3	Ikterus
	4	Schmerzen
	5	Gewichtsverlust
	6	Verschlechterung des AZ
CA 19-9 zum Rezidivzeitpunkt (U/ml)		
Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt	0	Ja
	1	Nein
	2	Ja, retrospektiv bereits in letzter regulärer Nachsorgeuntersuchung beschrieben
	3	Ja, im Rahmen des Abschlussstaging nach adjuvanter Therapie
	4	Ja, retrospektiv bereits beschrieben und deshalb vorgezogene Kontrolluntersuchung
	5	Ja, im Rahmen des Ausgangsstaging vor geplanter adjuvanter Therapie
Datum biochemisches Rezidiv		
Palliative Therapie erhalten	0	Nein
	1	Ja
Datum Beginn palliative Erstlinientherapie		
Ereignis Progress	0	Nein
	1	Ja
Datum Progress		

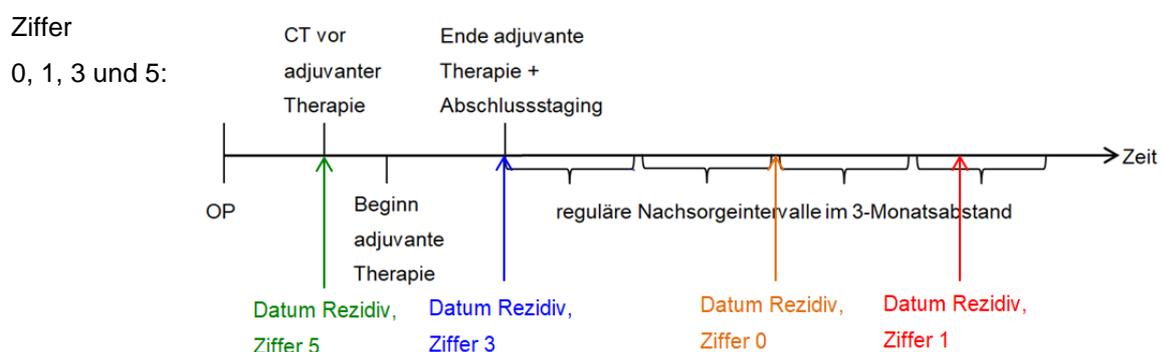
CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9

Unter *Datum Rezidiv* wurde dabei der Zeitpunkt verstanden, an dem entweder das Pankreaskarzinom nach einer tumorfreien Episode mittels Bildgebung wieder festgestellt werden konnte, es zu einem signifikanten Anstieg des Tumormarkers CA 19-9 kam oder klinische Hinweise, Symptome oder Auffälligkeiten in der

körperlichen Untersuchung auftraten, die eine Rückkehr des Tumors vermuten ließen. Entsprechend wurde die *Art der Rezidivfeststellung* sowie die *Art der klinischen Beschwerden bei klinischem Rezidiv* codiert.

Zur Tumornachsorge nach Resektion eines Pankreaskarzinoms wurden den Patienten des untersuchten Kollektivs im Rahmen der Regelversorgung regelmäßige Kontrolltermine im Abstand von drei Monaten empfohlen, welche (entsprechend der LMU-internen SOP) im Normalfall aus Anamnese / körperlicher Untersuchung, CA 19-9-Serumspiegelbestimmungen sowie Bildgebung (CT oder MRT im Wechsel mit Sonographie) bestanden. Entsprechend erklärt sich der Parameter *Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt*, der die unterschiedlichen Zeitpunkte der Rezidivfeststellung widerspiegelt: Patienten, deren Rezidiv nicht an einem regulären Termin des 3-Monatsintervalls entdeckt wurde, erhielten die Ziffer 1. Alle anderen Patienten erhielten die Ziffern 0 oder 2 - 5. Durch Einführen von Untergruppen war eine genauere Beschreibung des Kollektivs möglich, dessen Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt wurde. Zum besseren Verständnis wird deren Codierung in Abbildung 2-1 dargestellt. Bei den durchgeführten Überlebensanalysen (siehe Kapitel 3.2.3) wurden Patienten, welche die Ziffern 0 oder 2 - 5 erhielten, in einer Gruppe zusammengefasst.

Das *Datum biochemisches Rezidiv* wurde definiert als der Zeitpunkt, zu dem ein CA 19-9 Serumwert von > 100 U/ml (ohne begleitende Cholestase) vorlag oder an dem sich der CA 19-9-Wert innerhalb von vier Wochen verdoppelt hatte.



Ziffer

2 und 4:

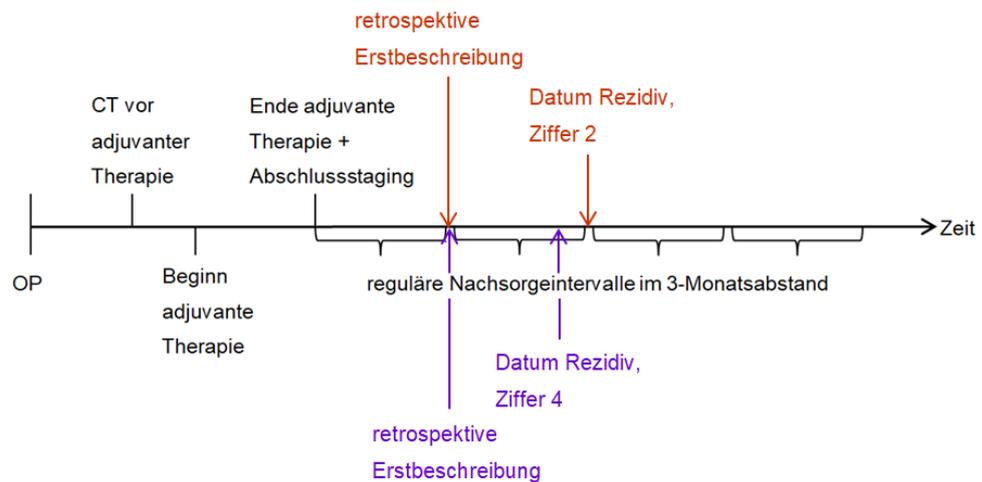


Abbildung 2-1: Erläuterung Variable „Datum Rezidiv“ und „Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt“

2.2.3 Spezifische Parameter - Zeit bis zur Therapieeinleitung

Die spezifischen Parameter hinsichtlich der Zeit bis zur Therapieeinleitung (englisch: *Time to treatment initiation, TTI*) sind in Tabelle 2-3 aufgeführt: Als TTI wurde der Zeitraum zwischen erstem bildgebendem Nachweis einer Pankreasraumforderung oder metastasensuspekten Läsionen und der Einleitung einer palliativen Chemotherapie definiert. Betrug der Zeitraum zwischen dieser Bildgebung und dem Beginn der palliativen Erstlinientherapie mehr als 21 Tage, wurden die *Gründe der Verzögerung* bestimmt. Der Verzögerungsgrund *Zweitmeinung* umfasst sowohl Patienten, die sich an unserem Zentrum zur Zweitmeinung vorstellten, als auch Patienten, die sich an anderen Zentren eine Zweitmeinung einholten.

Tabelle 2-3: Spezifische Parameter - Zeit bis zur Therapieeinleitung

Codierung		
Datum erste palliative Bildgebung		
CA 19-9	vor	palliativer
Erstlinientherapie (U/ml)		
Palliative Therapie erhalten	0	Nein
	1	Ja
Datum	Beginn	palliative
Erstlinientherapie		
Palliative Erstlinientherapie	0	Radiochemotherapie
	1	Gemcitabin-Monotherapie

2	Gemcitabin-basierte Chemotherapie
3	5-FU- oder Capecitabin-Monotherapie
4	5-FU-basierte Chemotherapie
5	Andere
6	Angabe fehlt

TTI (in Tagen)	
Grund der Verzögerung (zwischen Bildgebung und palliativer Erstlinientherapie) bei TTI > 21 Tage	0 kein spezifischer Grund erkennbar
	1 Histologie (mehrmalige Punktion notwendig)
	2 Patientenwunsch
	3 Terminproblem
	4 Studienteilnahme
	5 Zytologie aus Feinnadelaspiration nicht eindeutig (weitere Tumormarker oder Bildgebung zur endgültigen Einordnung nötig)
	6 Bearbeitungsdauer Pathologie
	7 Zweitmeinung
	8 erneute Bildgebung notwendig
	9 initial als resektabel eingestuft
	10 Schlechter AZ / Komorbidität
	11 Behandlung extern
	12 erneute Punktion durchgeführt bei Übergang in palliative Situation
	13 Primärtumor zunächst unklar

Ereignis Progress

Datum Progress

CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9; 5-FU = 5-Fluorouracil; TTI = *Time to treatment initiation* = Zeit zwischen erster Bildgebung, bei der ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom festgestellt wurde und Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie

2.3 Statistische Methoden

Die statistischen Berechnungen, Analysen und die Erstellung der Grafiken erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 24.0 sowie mit Microsoft Excel 2010 Version 14.0.

2.3.1 Beschreibung Patientenkollektiv

Zur deskriptiven Analyse des gesamten Patientenkollektivs wurden absolute und relative Zahlen für die Parameter *Geschlecht*, *Stadium bei Erstdiagnose*, *ECOG-*

Performance Status, Tumorlokalisation, histologischer Typ, histologisches Grading und *Überlebensstatus* berechnet und tabellarisch dargestellt. Für die Parameter *Alter bei Erstdiagnose, CA 19-9 baseline Wert* und *Überlebenszeiten* wurden der Median sowie maximale und minimale Werte bestimmt.

Für das Kollektiv der „*Rezidivpatienten*“ wurde *CA 19-9 zum Rezidivzeitpunkt* als weiterer Parameter aufgenommen. Des Weiteren erfolgte die Berechnung der absoluten und relativen Zahlen der Verteilung des *Zeitpunkts der Rezidivfeststellung*, sowie der *Art der Rezidivfeststellung* und der *Art der klinischen Beschwerden bei klinischem Rezidiv*. Zur deskriptiven Beschreibung des *TTI-Kollektivs* wurden die Parameter *CA 19-9 vor palliativer Erstlinientherapie* und *Palliative Erstlinientherapie* hinzugefügt. Des Weiteren wurden die Patientencharakteristika *Alter, Geschlecht, Stadium bei Erstdiagnose, ECOG-Performance Status, Tumorlokalisation, histologisches Grading* und *CA 19-9 vor palliativer Erstlinientherapie* für das *TTI-Kollektiv* nach Subgruppen getrennt dargestellt ($TTI \leq 60$ Tage und $TTI > 60$ Tage) und die kategorialen Variablen mittels Chi-Quadrat-Test verglichen.

2.3.2 Überlebenszeiten

Für die *Fragestellung Rezidiv* wurde zur Berechnung des OS der Tag der Operation als Start-, das Todesdatum als Endpunkt gewählt. Das DFS wurde vom Zeitpunkt der Operation bis zum Datum des Rezidivs berechnet. Für die Bestimmung des PFS wurde der Beginn der palliativen Erstlinientherapie als Startzeitpunkt, das Datum des Progresses als Endpunkt festgelegt.

Für die *Fragestellung TTI* wurde das OS vom Tag der ersten palliativen Bildgebung bis zum Todesdatum berechnet. Zur Ermittlung des PFS wurde das Datum des Beginns der palliativen Erstlinientherapie als Startzeitpunkt, das Datum des Progresses als Endpunkt bestimmt. Alle Überlebenszeiten wurden in Monaten angegeben.

Konnten die entsprechenden Zielereignisse Tod, Rezidiv oder Progress nicht ermittelt werden oder waren sie bis zum Stichtag noch nicht eingetreten, wurde anstelle des jeweiligen Ereignisdatums das des letzten Patientenkontakts verwendet und die Beobachtung zensiert.

2.3.3 Überlebensanalysen

In Tabelle 2-4 sind diejenigen Variablen dargestellt, welche in univariaten COX-Regressionsanalysen auf ihre prognostische Signifikanz getestet wurden. Neben Variablen hinsichtlich Nachsorge, Diagnose des Rezidivs und TTI wurden etablierte Prognosefaktoren für Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom mit einbezogen.

Tabelle 2-4: Untersuchte Faktoren der univariaten Analysen in Abhängigkeit der Fragestellung

Fragestellung	Faktor
<i>Fragestellung Rezidiv</i>	Alter bei Erstdiagnose
	Geschlecht
	Stadium bei Erstdiagnose
	ECOG-Performance Status
	Grading
	CA 19-9 <i>baseline Wert</i>
	CA 19-9 zum Rezidivzeitpunkt
	Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt
	Art der Rezidivfeststellung
<i>Fragestellung TTI</i>	Alter bei Erstdiagnose
	Geschlecht
	Stadium bei Erstdiagnose
	ECOG-Performance Status
	Grading
	CA 19-9 <i>baseline Wert</i>
	CA 19-9 vor palliativer Erstlinientherapie
	TTI Median
	TTI 75. Perzentile
TTI 90. Perzentile	

ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9; TTI = *Time to treatment initiation* = Zeit zwischen erster Bildgebung, bei der ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom festgestellt wurde und Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie

Für die Parameter *Alter* und *CA 19-9-Werte* wurde der *cut-off* durch Berechnung des Medians festgelegt. Die für die *Fragestellung Rezidiv* zu vergleichenden Gruppen waren *Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt* vs. *Rezidiv nicht im regulären Nachsorgeintervall festgestellt* beziehungsweise *Art der*

Rezidivfeststellung-Bildgebung / biochemisch vs. Art der Rezidivfeststellung-klinisch.
 Zum Vergleich der Parameter der Fragestellung TTI wurden TTI-cut-offs mittels Perzentilenberechnung festgelegt (siehe Kapitel 2.3.5) und die Gruppen unter- und oberhalb dieser Werte miteinander verglichen. Für alle anderen Parameter erfolgte die Gruppenbildung wie in Tabelle 2-5 dargestellt.

Tabelle 2-5: Gruppenbildung der zu vergleichenden Faktoren der univariaten Analysen

Parameter	Zu vergleichende Gruppen
Geschlecht	männlich vs. weiblich
Stadium bei Erstdiagnose	lokal fortgeschritten vs. metastasiert vs. resektabel
ECOG-Performance Status	0 - 1 vs. 2 - 5
Grading	G1 + G2 vs. G3 + G4

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

2.3.3.1 Univariate COX-Regressionsanalyse

Voraussetzung für das COX-Regressionsmodell ist, dass der Einfluss der verschiedenen Parameter auf die Zielvariablen über die Zeit konstant ist (Ziegler et al. 2007a; Zwiener et al. 2011).

Unter dieser Annahme wurden die Parameter in das COX-Regressionsmodell eingeführt und entsprechend eine univariate COX-Regressionsanalyse durchgeführt. Durch dieses - auch proportionales *Hazard*-Modell genannte - COX-Regressionsmodell kann unter Schätzung des *Hazards* eines Parameters für eine Person bezogen auf das Zielereignis die *Hazard ratio (HR)* bestimmt werden. *Hazard* ist dabei als das momentane Risiko zu verstehen, dass das Zielereignis zum Zeitpunkt t eintritt. Die HR vergleicht die *Hazards* verschiedener Merkmalsausprägungen durch Quotientenbildung. Bei binärer beziehungsweise kategorialer Merkmalsausprägung eines Parameters wird dazu eine Referenzkategorie gewählt, mit der die anderen Merkmalsausprägungen verglichen werden (Ziegler et al. 2007a; Zwiener et al. 2011). In dieser Arbeit wurde jeweils die letzte Merkmalsausprägung als Referenzkategorie gewählt und mittels eines Sterns (*) markiert.

Für die Ergebnisinterpretation gilt dann:

- $HR > 1$: Risiko für Zielereignis ist - verglichen mit dem der Referenzkategorie - höher

- $HR < 1$: Risiko für Zielereignis ist - verglichen mit dem der Referenzkategorie - niedriger
- $HR = 1$: Risiko für Zielereignis ist in beiden Gruppen gleich

Neben der HR ist für die Interpretation das 95% KI von Bedeutung. Es gibt denjenigen Wertebereich an, der die wahre HR mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% überdeckt. Der p -Wert gibt an, ob der Unterschied zwischen den Merkmalsausprägungen statistisch signifikant ist (Ziegler et al. 2007a). Im Rahmen dieser Arbeit wurde als Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ gewählt.

2.3.3.2 Kaplan-Meier-Methode und Log-Rank-Test

Anschließend wurden Überlebensanalysen mittels der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und je nach Fragestellung Überlebenskurven von OS, DFS und PFS erstellt. Diese wurden mit Hilfe des Log-Rank-Tests auf ihre Signifikanz hin überprüft.

Kaplan-Meier-Methode

Bei der von Kaplan und Meier im Jahr 1958 veröffentlichten Kaplan-Meier-Methode wird davon ausgegangen, dass zum definierten Startzeitpunkt bei 100% der Patienten das Zielereignis noch nicht eingetreten ist (Kaplan und Meier 1958). Mittels des Kaplan-Meier-Schätzers wird dann die Wahrscheinlichkeit geschätzt, mit der ein Patient bis zu einem bestimmten Zeitpunkt überlebt hat (Kaplan und Meier 1958; Zwiener et al. 2011). In die Berechnungen gehen dabei nicht nur Patienten ein, bei denen das Ereignis bis zum beobachteten Stichtag eingetreten ist, sondern auch diejenigen, die zensiert wurden. Dadurch wird eine Verzerrung der Analyse verhindert, die durch Ausschluss der zensierten Patienten entstehen würde (Weiß 2013b; Zwiener et al. 2011). Die Überlebenszeiten können graphisch in der Kaplan-Meier-Kurve veranschaulicht werden.

Log-Rank-Test

Zum Vergleich zweier Kaplan-Meier-Kurven wird der Log-Rank-Test verwendet. Er vergleicht die unter Nullhypothese zu erwartende Anzahl an Ereignissen mit der tatsächlich beobachteten Anzahl an Ereignissen. Die Nullhypothese nimmt dabei an, dass zu jedem Zeitpunkt eine gleich große Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen

den Gruppen besteht. Analog zur COX-Regression wird auch hier der p -Wert berechnet und die Überlebenszeiten auf Signifikanz überprüft ($\alpha = 0,05$) (Ziegler et al. 2007b).

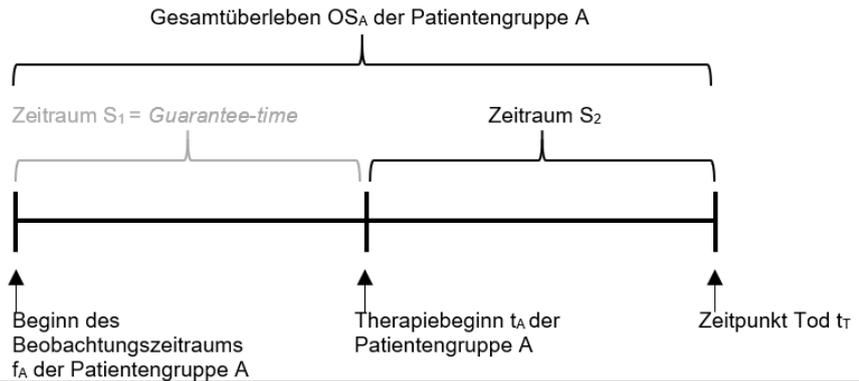
Um bei den COX-Regreessionsanalysen und Log-Rank-Berechnungen zur *Fragestellung TTI* das sogenannte *Guarantee-time bias* zu vermeiden, wurden diese unter Verwendung einer *Landmark*-Analyse durchgeführt (Anderson et al. 1983; Giobbie-Hurder et al. 2013).

Das *Guarantee-time bias*, welches auch als *Immortal time bias* bezeichnet wird (Giobbie-Hurder et al. 2013), kann auftreten, wenn Analysen wie Überlebensanalysen „über zwei Gruppen - definiert durch ein klassifizierendes Ereignis [wie z.B.] das Ansprechen auf eine Therapie [oder] Veränderungen des Tumormarkers - hinweg verglichen werden“ (Giobbie-Hurder et al. 2013). Das klassifizierende Ereignis kann zu einem früheren oder zu einem späteren Zeitpunkt während des *Follow-up* eintreten. Das *Follow-up* muss daher lang genug sein, damit Patienten das klassifizierende Ereignis erreichen können (Giobbie-Hurder et al. 2013). Ist dies nicht der Fall, kann eine Verzerrung des Ergebnisses dadurch zustande kommen, dass für manche Patienten das klassifizierende Ereignis nicht eintreten kann und eine Zuteilung in eine bestimmte Gruppe nicht möglich ist. Dies kann den wahren (Gruppen-)Effekt verfälschen (Giobbie-Hurder et al. 2013).

In Anlehnung an Lévesque et al. (2010) sollen Abbildung 2-2 und Abbildung 2-3 das *Guarantee-time bias* veranschaulichen. Verglichen wird das Gesamtüberleben OS_A der Patientengruppe A, welche eine Therapie erhalten hat, mit dem Gesamtüberleben OS_B der Patientengruppe B, welche keine Therapie erhalten. Das klassifizierende Ereignis, welches Patienten der Gruppe A oder B zuordnet, stellt dementsprechend das Erhalten einer Therapie (ja vs. nein) dar.

Bei Verzerrung von Überlebenszeiten durch das *Guarantee-time bias* ist der Zeitpunkt, ab dem das Gesamtüberleben der Patientengruppe A berechnet wird, falsch gewählt (siehe Abbildung 2-2): Das Gesamtüberleben OS_A wird vom Beginn des Beobachtungszeitraums f_A bis zum Zeitpunkt des Todes t_T berechnet und umfasst damit die sogenannte *Guarantee-time* S_1 (Zeitraum zwischen f_A und t_A). Dadurch kommt es zu einer statistischen Verzerrung beim Vergleich der Überlebenszeiten OS_A mit OS_B zugunsten der Patienten, die eine Therapie erhalten haben (Anderson et al. 1983).

Patientengruppe A
(Therapie erhalten)



Patientengruppe B
(keine Therapie erhalten)

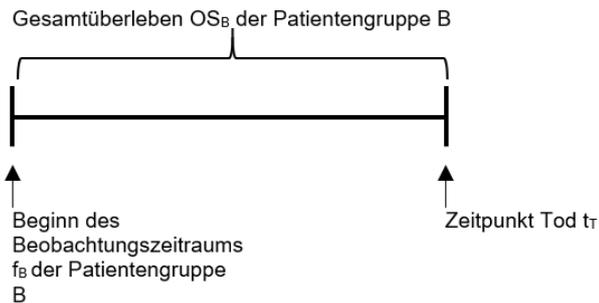


Abbildung 2-2: Verzerrung von Überlebenszeiten durch das *Guarantee-time bias*. OS_A = Gesamtüberleben der Patientengruppe A vom Beginn des Beobachtungszeitraums f_A der Patientengruppe A bis zum Zeitpunkt Tod t_T ; OS_B = Gesamtüberleben der Patientengruppe B vom Beginn des Beobachtungszeitraums f_B der Patientengruppe B bis zum Zeitpunkt Tod t_T ; f_A und f_B = Beginn des Beobachtungszeitraums der Patientengruppe A beziehungsweise B; t_A = Therapiebeginn der Patientengruppe A; t_T = Zeitpunkt Tod; $S_1 = \textit{Guarantee-time}$ = Zeitraum zwischen Beginn des Beobachtungszeitraums f_A und Therapiebeginn t_A der Patientengruppe A; S_2 = Zeitraum zwischen Therapiebeginn t_A und Tod t_T der Patientengruppe A (analog zu Lévesque et al. (2010))

Einfluss auf das Überleben kann eine Therapie jedoch erst ab dem Zeitpunkt haben, ab dem sie auch tatsächlich begonnen wird. Wird das Gesamtüberleben OS_A der Patientengruppe A dementsprechend erst ab dem Zeitpunkt t_A bis zum Tod t_T berechnet und mit dem Gesamtüberleben OS_B der Patientengruppe B verglichen, kann das *Guarantee-time bias* vermieden werden (siehe Abbildung 2-3).

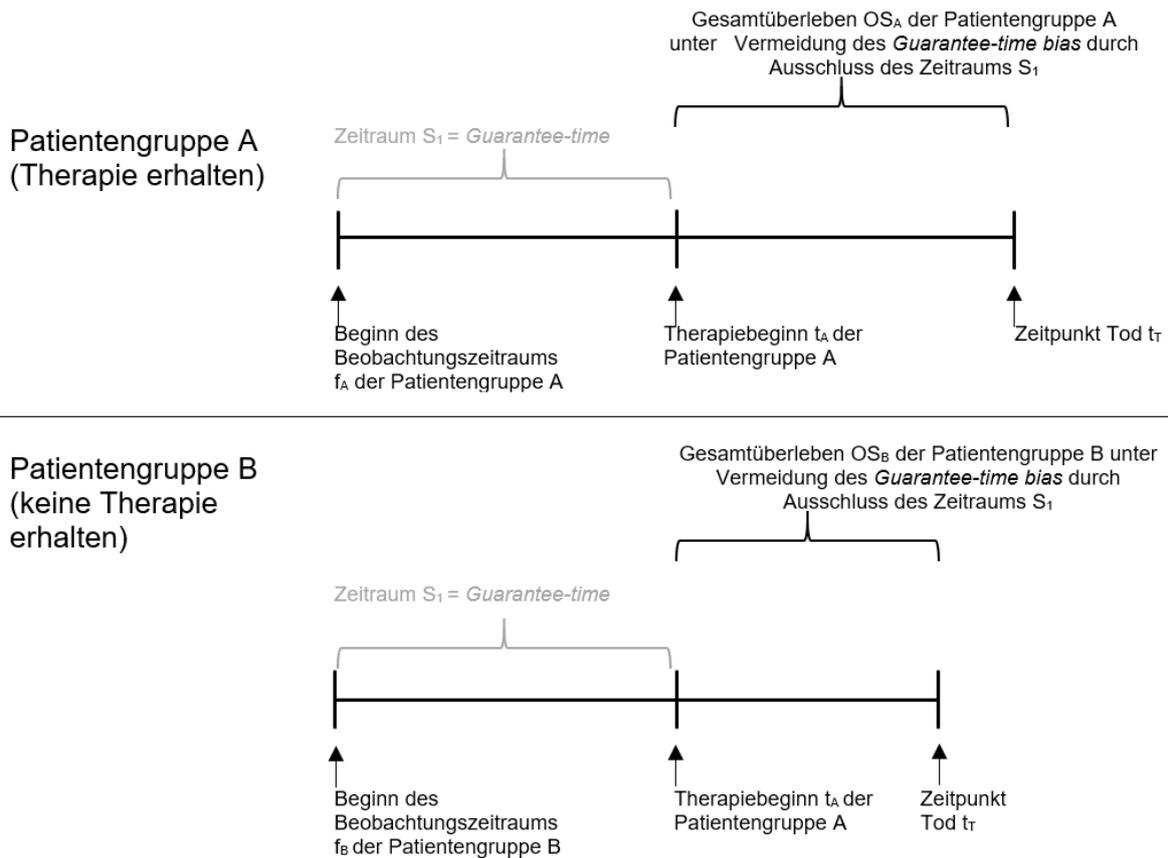
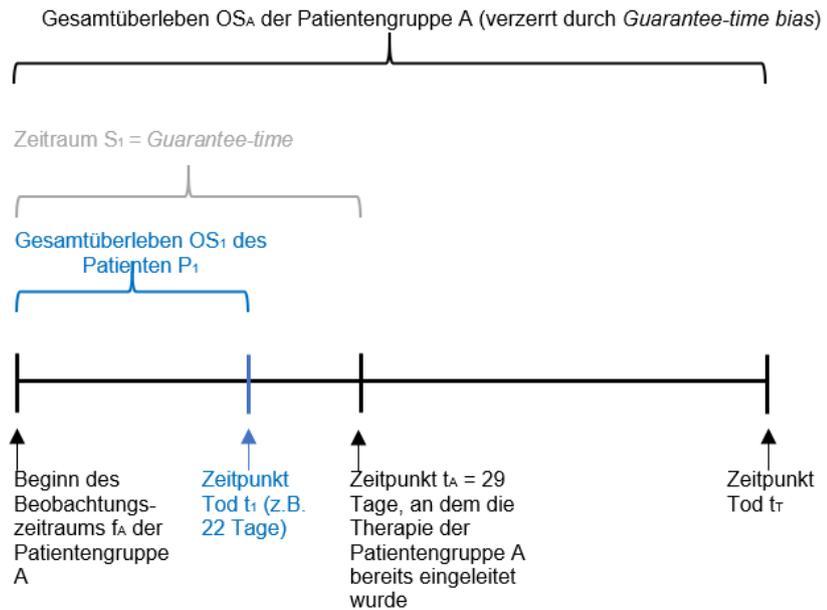


Abbildung 2-3: Überlebenszeiten ohne Verzerrung durch das *Guarantee-time bias*. OS_A = Gesamtüberleben der Patientengruppe A ab dem Therapiebeginn t_A der Patientengruppe A bis zum Zeitpunkt Tod t_T ; OS_B = Gesamtüberleben der Patientengruppe B ab dem Therapiebeginn t_A der Patientengruppe A bis zum Zeitpunkt Tod t_T ; f_A und f_B = Beginn des Beobachtungszeitraums der Patientengruppe A beziehungsweise B; t_A = Therapiebeginn der Patientengruppe A; t_T = Zeitpunkt Tod; $S_1 = \text{Guarantee time}$ = Zeitraum zwischen Beginn des Beobachtungszeitraums f_A beziehungsweise f_B und Therapiebeginn t_A der Patientengruppe A (analog zu Lévesque et al. (2010))

Analog dazu besteht auch beim Vergleich von Überlebenszeiten von Patienten mit einer $TTI \leq$ eines definierten *cut-offs* und Patienten mit einer $TTI >$ eines definierten *cut-offs* die Gefahr der statistischen Verzerrung durch das *Guarantee-time bias* (siehe Abbildung 2-4).

Patientengruppe A
(Therapie bereits
eingeleitet)



Patientengruppe B
(Therapie noch nicht
eingeleitet)

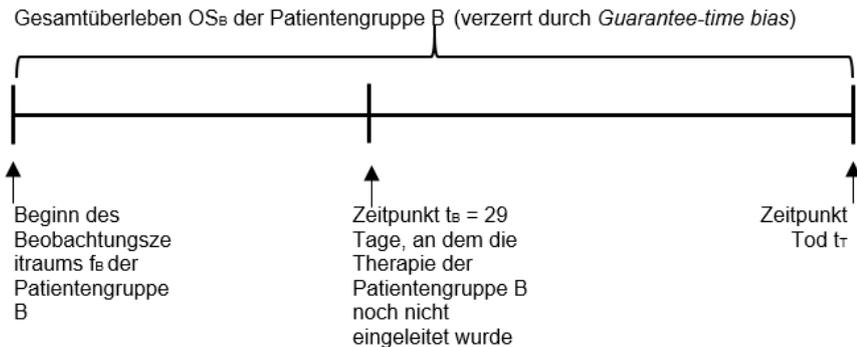


Abbildung 2-4: Verzerrung von Überlebenszeiten durch *Guarantee-time bias* beim Vergleich von Patientengruppen mit unterschiedlichen Zeitpunkten der Therapieeinleitung. OS_A = Gesamtüberleben der Patientengruppe A vom Beginn des Beobachtungszeitraums f_A der Patientengruppe A bis zum Zeitpunkt Tod t_T ; OS_1 = Gesamtüberleben des Patienten P_1 vom Beginn des Beobachtungszeitraums f_A bis zum Zeitpunkt Tod t_1 ; OS_B = Gesamtüberleben der Patientengruppe B vom Beginn des Beobachtungszeitraums f_B der Patientengruppe B bis zum Zeitpunkt Tod t_T ; f_A und f_B = Beginn des Beobachtungszeitraums der Patientengruppe A beziehungsweise B; t_1 und t_T = Zeitpunkt Tod; t_A = Zeitpunkt 29 Tage, an dem die Therapie der Patientengruppe A bereits eingeleitet wurde; t_B = Zeitpunkt 29 Tage, an dem die Therapie der Patientengruppe B noch nicht eingeleitet wurde; $S_1 = \textit{Guarantee-time}$ = Zeitraum zwischen Beginn des Beobachtungszeitraums f_A und Zeitpunkt t_A der Patientengruppe A (analog zu Lévesque et al. (2010))

Beispielhaft wird als klassifizierendes Ereignis der Zeitpunkt $t_A = 29$ Tage gewählt, entsprechend dessen Patienten der Gruppe A (Therapie bereits eingeleitet und $TTI \leq 29$ Tage) und der Patientengruppe B (Therapie noch nicht eingeleitet und

TTI > 29 Tage) zugeordnet werden. Zum *Guarantee-time bias* kommt es folgendermaßen: Hypothetisch angenommen, das Gesamtüberleben OS_1 des Patienten P_1 betrüge 22 Tage und der Patient hätte zufällig eine Therapie ≤ 29 Tage erhalten (d.h. TTI ≤ 29 Tage), würde Patient P_1 der Patientengruppe A zugeordnet und sein Überleben in das Gesamtüberleben OS_A der Patientengruppe A miteinbezogen werden. Würde Patient P_1 jedoch zufällig eine Therapie nach > 29 Tagen erhalten (d.h. TTI > 29 Tage) müsste er der Patientengruppe B zugeordnet werden. In deren Gesamtüberleben OS_B wird er jedoch nicht miteinbezogen, da er das in unserer Studie notwendige Einschlusskriterium *Therapie erhalten* nicht erfüllt. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien hat Patient P_1 also nicht die Möglichkeit, der Patientengruppe B zugeordnet zu werden und wird stattdessen Patientengruppe A zugeordnet, deren Gesamtüberleben OS_2 dadurch negativ verzerrt wird (siehe Abbildung 2-4).

Um diese Verzerrung zu vermeiden sind Berechnungen mittels *Landmark*-Analyse notwendig. Für unsere Studie gilt, dass nur Patienten in die Berechnungen einbezogen sind, die zu irgendeinem Zeitpunkt eine Therapie erhalten haben. Bei der *Landmark*-Analyse wird dann ein Zeitpunkt (*Landmark*) festgelegt, an dem die Patienten einer der beiden Gruppen des klassifizierenden Ereignisses (hier TTI ≤ 29 vs. > 29 Tage) zugeordnet werden (Giobbie-Hurder et al. 2013). Patienten, die diese *Landmark* nicht erreichen, weil sie zum Beispiel verstorben sind, werden aus den Berechnungen ausgeschlossen (Giobbie-Hurder et al. 2013; Morgan 2019). In unseren Berechnungen entspricht der Zeitpunkt des *Landmark* dem klassifizierenden Ereignis, also dem *cut-off – Wert für die TTI*.

Analog zu Morgan (2019) soll Abbildung 2-5 die Zuordnung zu den zu vergleichenden Gruppen mittels *Landmark* veranschaulichen: während Patient A und Patient B eine TTI aufweisen, die zeitlich vor der gewählten *Landmark* von 29 Tagen liegt und somit der Gruppe von Patienten mit einer TTI ≤ 29 Tage zugeordnet werden können, zeigt Patient C eine TTI, die zeitlich nach der gewählten *Landmark* liegt, weshalb er der Gruppe von Patienten mit einer TTI > 29 Tage zugeordnet wird. Patient D hingegen ist vor dem *Landmark* von 29 Tagen verstorben und wird daher keiner der beiden Gruppen zugeordnet.

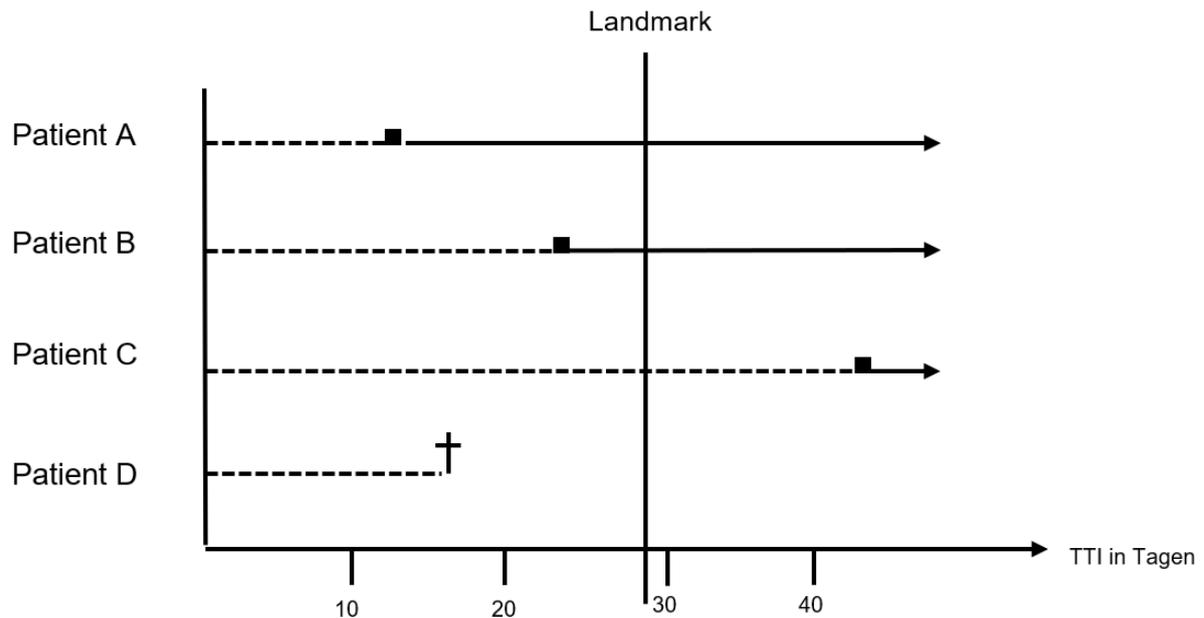


Abbildung 2-5: Zuordnung von Patienten in zu vergleichende Gruppen in Abhängigkeit zur *Landmark* von 29 Tagen. TTI = *Time to treatment initiation* = Zeit zwischen erster Bildgebung, bei der ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom festgestellt wurde und Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie; Ausgefüllte Quadrate zeigen den Zeitpunkt der Therapieeinleitung an; Gestrichelte Linien repräsentieren die TTI; Durchgezogene Linien zeigen die Zeit nach der Therapieeinleitung an; Das Kreuzsymbol zeigt den Zeitpunkt des Todes von Patient D an (analog zu Morgan (2019))

2.3.3.3 Multivariate COX-Regressionsanalyse

Parameter, welche in den univariaten Analysen signifikant mit dem Überleben korrelierten sowie die Parameter *Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt*, *Art der Rezidivfeststellung* und TTI wurden jeweils in ein multivariates COX-Regressionsmodell eingeschlossen. Durch dieses proportionale *Hazard-Modell* ist es möglich, gleichzeitig den Einfluss mehrerer Parameter auf Zielvariablen wie das OS, DFS und PFS zu untersuchen (Ziegler et al. 2007a; Ziegler et al. 2007c).

Auch hier wurde jeweils die letzte Merkmalsausprägung als Referenzkategorie gewählt und mittels eines Sterns (*) markiert.

2.3.4 Statistische Methoden zur Beantwortung der Frage des Einflusses des Zeitpunkts und der Art der Rezidivfeststellung auf das Überleben

Es wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten berechnet, mit denen ein *Rezidiv innerhalb beziehungsweise außerhalb des regulären Nachsorgetermins festgestellt*

wurde sowie die absoluten und relativen Häufigkeiten der *Art der Rezidivfeststellung*. Zur Berechnung der Prognose der verschiedenen Patientenkollektive erfolgten die Überlebenszeitanalysen (siehe Kapitel 2.3.3)

2.3.5 Statistische Methoden zur Beantwortung der Frage des Einflusses der Zeit bis zur Einleitung der palliativen Erstlinientherapie auf das Überleben

Die *Fragestellung TTI* untersuchte, ob eine verlängerte Zeit bis zur Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie mit der Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom korrelierte und welche Gründe für eine Verzögerung der Zeit bis zur Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom vorlagen. Zum kategorialen Vergleich des Überlebens von Patienten mit unterschiedlicher TTI wurden entsprechend der Empfehlungen von Pitter et al. (2018) mehrere *cut-offs* gewählt. Als *cut-off-Werte* wurden die 50., 75. und 90. Perzentile der TTI gewählt.

2.3.6 Spearman-Korrelationsanalyse

Analysen, welche die Korrelation von TTI und Prognose untersuchen, sollten das sogenannte *Waiting time paradox* berücksichtigen (Neal et al. 2015). Bei Pankreaskarzinomen korrelieren Tumorlast und Prognose mit dem CA 19-9-Serumspiegel (Haas et al. 2013; Sakahara et al. 1986). Um die Korrelation von *CA 19-9 vor palliativer Erstlinientherapie* und TTI zu überprüfen wurde eine *Spearman-Korrelationsanalyse* durchgeführt. Werte von -1 weisen auf einen perfekt negativen, Werte von +1 auf einen perfekt positiven Zusammenhang hin. Werte um 0 treten auf, falls keine Korrelation besteht (Weiß 2013a).

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurde auf klinische Daten von 368 Patienten mit der Diagnose eines Pankreaskarzinoms zurückgegriffen (Zeitraum 2002 - 2017). Entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien gingen in die Berechnungen dieser Arbeit 356 Patienten mit ein (siehe Abbildung 3-1).

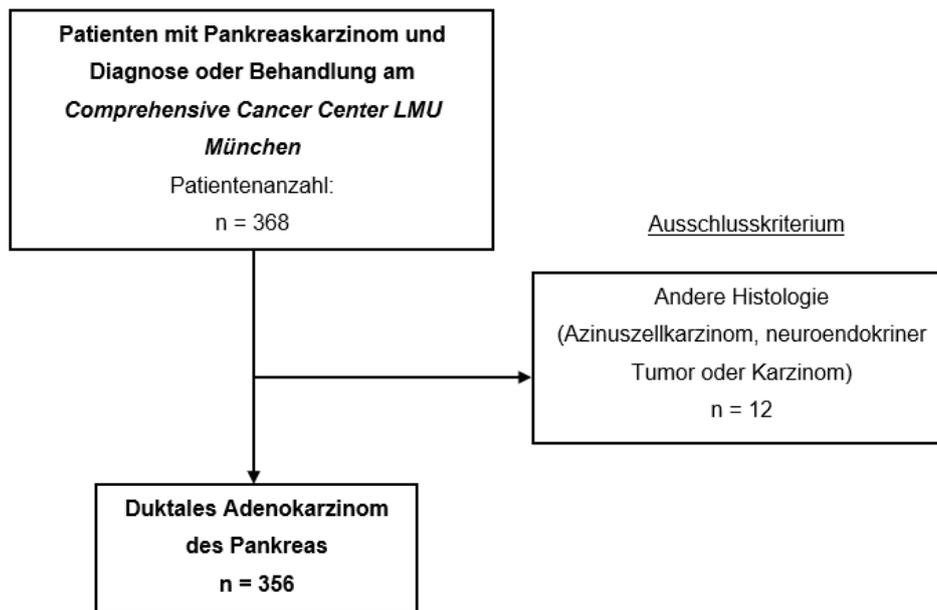


Abbildung 3-1: CONSORT-Flussdiagramm der ein- und ausgeschlossenen Patienten des gesamten Patientenkollektivs

3.1.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Tabelle 3-1: Übersicht der Charakteristika des gesamten Patientenkollektivs bei Beginn der Erstlinientherapie

Charakteristika	n	%
Alter (in Jahren)		
Median	65	
Alter_{Min} - Alter_{Max}	38 - 85	
Geschlecht		
männlich	194	54,5
weiblich	162	45,5
Stadium bei Erstdiagnose		

lokal fortgeschritten	59	16,6
metastasiert	186	52,2
resektabel	111	31,2
ECOG-Performance Status		
0	128	36,0
1	179	50,3
2	29	8,1
3	3	0,8
Angabe fehlt	17	4,8
Tumorlokalisation		
Pankreaskopf	218	61,2
Pankreaskörper	67	18,8
Pankreasschwanz	68	19,1
Angabe fehlt	3	0,9
Histologischer Typ		
duktales Adenokarzinom	346	97,2
adenosquamöses Karzinom	3	0,8
muzinöses Adenokarzinom	5	1,4
Angabe fehlt	2	0,6
Histologisches Grading		
G1	11	3,1
G2	112	31,4
G3	188	52,8
G4	6	1,7
Angabe fehlt	39	11,0
CA 19-9 <i>baseline</i> Wert (U/ml)		
Median	466	
CA 19-9 _{Min} - CA 19-9 _{Max}	0 - 928 000	
Angabe fehlt	28	
Überlebensstatus		
verstorben	306	86,0
nicht verstorben	50	14,0

ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9

Wie in Tabelle 3-1 dargestellt, betrug das mediane Erkrankungsalter des gesamten Patientenkollektivs 65 Jahre (Alter_{Min} - Alter_{Max}: 38 - 85 Jahre). Mit 54,5% überwog der Anteil männlicher Patienten leicht. Bei über der Hälfte der Patienten lagen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Metastasen vor, resektabel waren bei Erstdiagnose

nur 31,2% der Pankreaskarzinome. Das duktales Adenokarzinom stellte mit 97,2% den überwiegenden Anteil des histologischen Typs dar, zu etwa der Hälfte war das Tumorgewebe gering differenziert. Bis zum Stichtag des 05.02.2017 waren 86,0% der Patienten verstorben.

Tabelle 3-2: Übersicht Gesamtüberleben (OS - *Overall survival*) und Progressionsfreies Überleben (PFS - *Progression-free survival*) in Monaten

Charakteristika	Monate
OS	
Median	13,5
OS _{Min} - OS _{Max}	0,3 - 122,8
Angabe fehlt	1
PFS	
Median	3,9
PFS _{Min} - PFS _{Max}	0,0 - 26,6
Angabe fehlt	75

OS = *Overall survival* = Gesamtüberleben ab dem Datum der Erstdiagnose bis zum Tod; PFS = *Progression-free survival* = Progressionsfreies Überleben ab dem Datum des Beginns der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progress

Das Gesamtüberleben der Patienten ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose lag im Median bei 13,5 Monaten (OS_{Min} - OS_{Max}: 0,3 - 122,8 Monate), während das mediane progressionsfreie Überleben ab Beginn der palliativen Erstlinientherapie 3,9 Monate betrug (siehe Tabelle 3-2).

3.2 Fragestellung Einfluss des Zeitpunkts und der Art der Rezidivfeststellung auf das Überleben

3.2.1 Patientenkollektiv

Für die Berechnungen zum OS ab dem Datum der Operation bis zum Tod konnten 125 Patientenfälle verwendet werden, während in die Berechnungen zum DFS ab dem Datum der Operation bis zum Rezidiv und zum PFS ab dem Datum des Beginns der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progress je 103 beziehungsweise 82 Patientenfälle eingingen (siehe Abbildung 3-2).

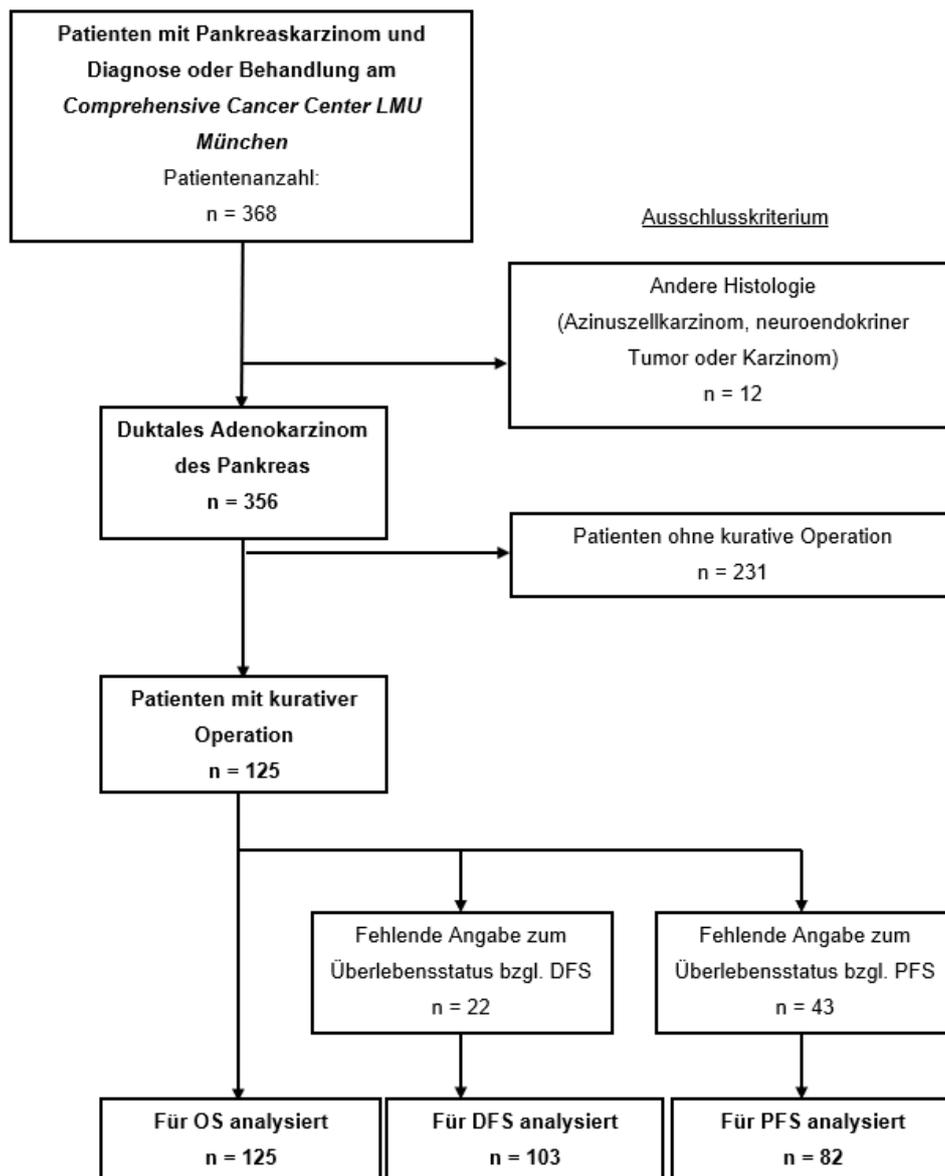


Abbildung 3-2: CONSORT-Flussdiagramm der ein- und ausgeschlossenen Patienten der Fragestellung Einfluss des Zeitpunkts und der Art der Rezidivfeststellung auf das Überleben. OS = *Overall survival* = Gesamtüberleben ab dem Datum der Operation bis zum Tod; DFS = *Disease-free survival* = Krankheitsfreies Überleben ab dem Datum der Operation bis zum Rezidiv; PFS = *Progression-free survival* = Progressionsfreies Überleben ab dem Datum des Beginns der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progress

3.2.2 Charakteristika kurativ operierter Patienten

Tabelle 3-3: Übersicht der Charakteristika kurativ operierter Patienten bei Beginn der Erstlinientherapie

Für OS analysiert	Für DFS analysiert	Für PFS analysiert
----------------------	-----------------------	-----------------------

Charakteristika	n	%	n	%	n	%
Alter (in Jahren)						
Median	66		66		65	
Alter _{Min} - Alter _{Max}	40 - 85		41 - 85		41 - 85	
Geschlecht						
männlich	69	55,2	57	55,3	46	56,1
weiblich	56	44,8	46	44,7	36	43,9
Stadium bei Erstdiagnose						
lokal fortgeschritten	13	10,4	11	10,7	8	9,8
metastasiert ^a	8	6,4	8	7,8	7	8,5
resektabel	104	83,2	84	81,5	67	81,7
ECOG-Performance Status						
0	56	44,8	44	42,7	36	43,9
1	53	42,4	45	43,7	36	43,9
2	9	7,2	8	7,8	5	6,1
3	2	1,6	2	1,9	2	2,4
Angabe fehlt	5	4,0	4	3,9	3	3,7
Tumorlokalisation						
Pankreaskopf	99	79,2	83	80,6	66	80,4
Pankreaskörper	9	7,2	7	6,8	3	3,7
Pankreasschwanz	16	12,8	13	12,6	13	15,9
Angabe fehlt	1	0,8	-	-	-	-
Histologischer Typ						
duktales Adenokarzinom	122	97,6	100	97,1	80	97,6
adenosquamöses Karzinom	2	1,6	2	1,9	2	2,4
muzinöses Adenokarzinom	1	0,8	1	1,0	-	-
Histologisches Grading						
G1	6	4,8	3	2,9	2	2,4
G2	53	42,4	44	42,7	34	41,5
G3	65	52,0	55	53,4	45	54,9
G4	-	-	-	-	-	-
Angabe fehlt	1	0,8	1	1,0	1	1,2
CA 19-9 baseline Wert (U/ml)						
Median	97		100		104	
CA 19-9 _{Min} - CA 19-9 _{Max}	0 - 69 904		0 - 69 904		0 - 69 904	
Angabe fehlt	15		10			
CA 19-9 zum Rezidivzeitpunkt (U/ml)						
Median	120		120		140	

CA 19-9_{Min} - CA 19-9_{Max}	0 - 47 821	0 - 47 821	0 - 47 821
Angabe fehlt	49	27	
Überlebensstatus			
verstorben	84	67,2	80 77,7 67 81,7
nicht verstorben	41	32,8	23 22,3 15 18,3

OS = *Overall survival* = Gesamtüberleben ab dem Datum der Operation bis zum Tod; DFS = *Disease-free survival* = Krankheitsfreies Überleben ab dem Datum der Operation bis zum Rezidiv; PFS = *Progression-free survival* = Progressionsfreies Überleben ab dem Datum der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progress; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9;

^a Keine multiplen Metastasen (siehe Ein- und Ausschlusskriterien Kapitel 2.1)

Tabelle 3-3 zeigt die Charakteristika kurativ operierter Patienten, die in die Berechnungen des OS ab dem Datum der Operation bis zum Tod, des DFS ab dem Datum der Operation bis zum Rezidiv und des PFS ab dem Datum des Beginns der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progress eingingen.

Tabelle 3-4: Übersicht Gesamtüberleben (OS - *Overall survival*) ab dem Datum der Operation, Krankheitsfreies Überleben (DFS - *Disease-free survival*) und Progressionsfreies Überleben (PFS - *Progression-free survival*) bei kurativ operierten Patienten (in Monaten)

Charakteristika	Monate
OS ab Datum Operation	
Median	21,1
OS_{Min} - OS_{Max}	4,6 - 85,9
DFS	
Median	10,6
DFS_{Min} - DFS_{Max}	0,2 - 77,9
PFS	
Median	4,5
PFS_{Min} - PFS_{Max}	0,5 - 26,6

OS = *Overall survival* = Gesamtüberleben ab dem Datum der Operation bis zum Tod; DFS = *Disease-free survival* = Krankheitsfreies Überleben ab dem Datum der Operation bis zum Rezidiv; PFS = *Progression-free survival* = Progressionsfreies Überleben ab dem Datum des Beginns der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progress

Das OS ab dem Datum der Operation betrug im Median 21,1 Monate (OS_{Min} - OS_{Max}: 4,6 - 85,9 Monate; siehe Tabelle 3-4). Das mediane krankheitsfreie Überleben DFS ab dem Zeitpunkt der Operation bis zum Auftreten des Rezidivs lag bei 10,6 Monaten

(DFS_{Min} - DFS_{Max}: 0,2 - 77,9 Monate), das mediane progressionsfreie Überleben PFS ab Beginn der palliativen Erstlinientherapie bis Progress betrug 4,5 Monate (PFS_{Min} - PFS_{Max}: 0,5 - 26,6 Monate).

3.2.3 Fragestellung Einfluss des Zeitpunkts der Rezidivfeststellung auf das Überleben

3.2.3.1 Verteilung des Zeitpunkts der Rezidivfeststellung

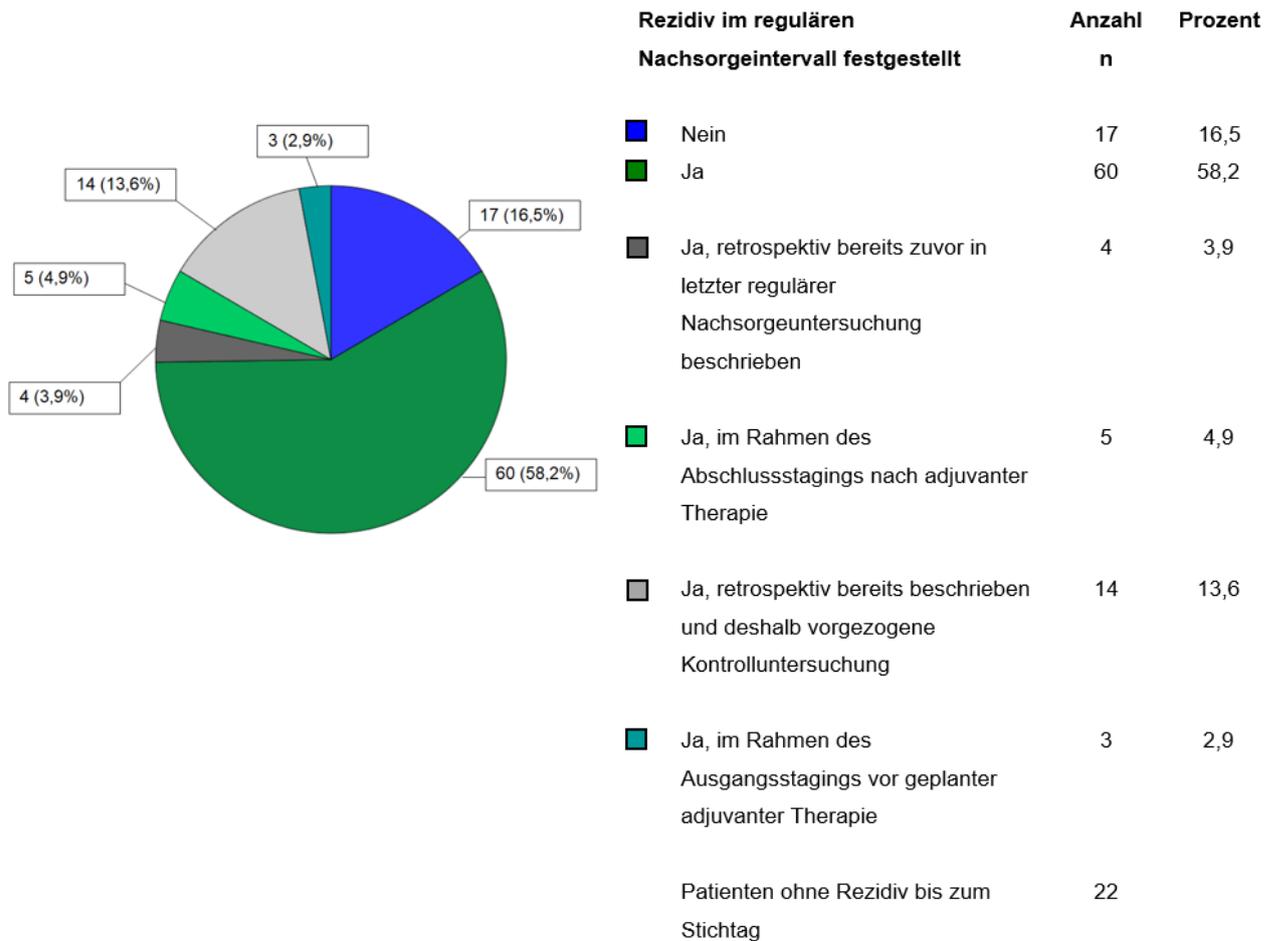


Abbildung 3-3: Verteilung des Zeitpunkts der Rezidivfeststellung bezüglich des Nachsorgetermins

Bei 103 der insgesamt 125 in kurativer Intention operierten Patienten zeigte sich bis zum Stichtag ein Rezidiv. Bei 16,5% wurde das Rezidiv dabei nicht an einem der regulären Nachsorgetermine festgestellt, während sich bei 83,5% der Patienten ein Rezidiv an einem der regulären / geplanten Nachsorgetermine zeigte (siehe Abbildung 3-3).

3.2.3.2 Univariate Analyse prognostischer Faktoren

Tabelle 3-5: Univariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS - *Overall survival*) in Monaten

Variable	n	Hazard ratio (95% KI)	p
Alter bei Erstdiagnose			
≤ 66 Jahre	64	1,05 (0,68 - 1,63)	0,813
> 66 Jahre*	61		
Geschlecht			
männlich	69	1,11 (0,72 - 1,73)	0,629
weiblich*	56		
Stadium bei Erstdiagnose			
lokal fortgeschritten	13	1,46 (0,73 - 2,95)	0,286
metastasiert ^a	8	1,16 (0,50 - 2,68)	0,728
resektabel*	104		
ECOG-Performance			
Status			
0 - 1	109	0,28 (0,14 - 0,54)	< 0,001
2 - 5*	11		
Angabe fehlt	5		
Grading			
G1 + G2	59	0,62 (0,40 - 0,97)	0,036
G3 + G4*	65		
Angabe fehlt	1		
CA 19-9 baseline Wert			
≤ 97 U/ml	55	0,48 (0,30 - 0,77)	0,003
> 97 U/ml*	55		
Angabe fehlt	15		
CA 19-9 zum Rezidivzeitpunkt			
≤ 120 U/ml	39	0,40 (0,23 - 0,69)	0,001
> 120 U/ml*	39		
Angabe fehlt	47		
Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt			
Ja	86	0,50 (0,27 - 0,90)	0,022
Nein*	17		
Angabe fehlt	22		

OS = *Overall survival* = Gesamtüberleben ab dem Datum der Operation bis zum Tod; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9;

^a Keine multiplen Metastasen (siehe Ein- und Ausschlusskriterien Kapitel 2.1)

Tabelle 3-5 zeigt die Ergebnisse der univariaten COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bezüglich des OS ab dem Datum der Operation bis zum Tod. Als statistisch signifikanter Prognosefaktor erwies sich der *ECOG-Performance Status*, bei dem sich in den Gruppen *ECOG-Performance Status 0 - 1* ein Vorteil im OS gegenüber den Gruppen *ECOG-Performance Status 2 - 5* zeigte. Bezüglich des OS erwiesen sich zudem das Grading (G1 + G2 vs. G3 + G4), der CA 19-9 *baseline Wert* (≤ 97 U/ml vs. > 97 U/ml) und CA 19-9 zum Rezidivzeitpunkt (≤ 120 U/ml vs. > 120 U/ml) als statistisch signifikante Einflussgrößen.

Patienten, deren Rezidiv an einem der regulären Nachsorgetermine des 3-Monatsintervalls festgestellt wurde ($n = 86$) zeigten in Berechnungen der Kaplan-Meier-Methode ein medianes OS von 25,5 Monaten, wurde das Rezidiv nicht an einem regulären Nachsorgetermin festgestellt ($n = 17$) überlebten die Patienten im Median 20,2 Monate (siehe Abbildung 3-4). Somit lebten Patienten aus ersterer Gruppe statistisch signifikant länger ($p = 0,019$). Auch in der univariaten COX-Regressionsanalyse erwies sich der Faktor *Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt vs. Rezidiv nicht im regulären Nachsorgeintervall festgestellt* als prognostisch signifikanter Parameter des OS (HR 0,50, 95% KI: 0,27 - 0,90; $p = 0,022$).

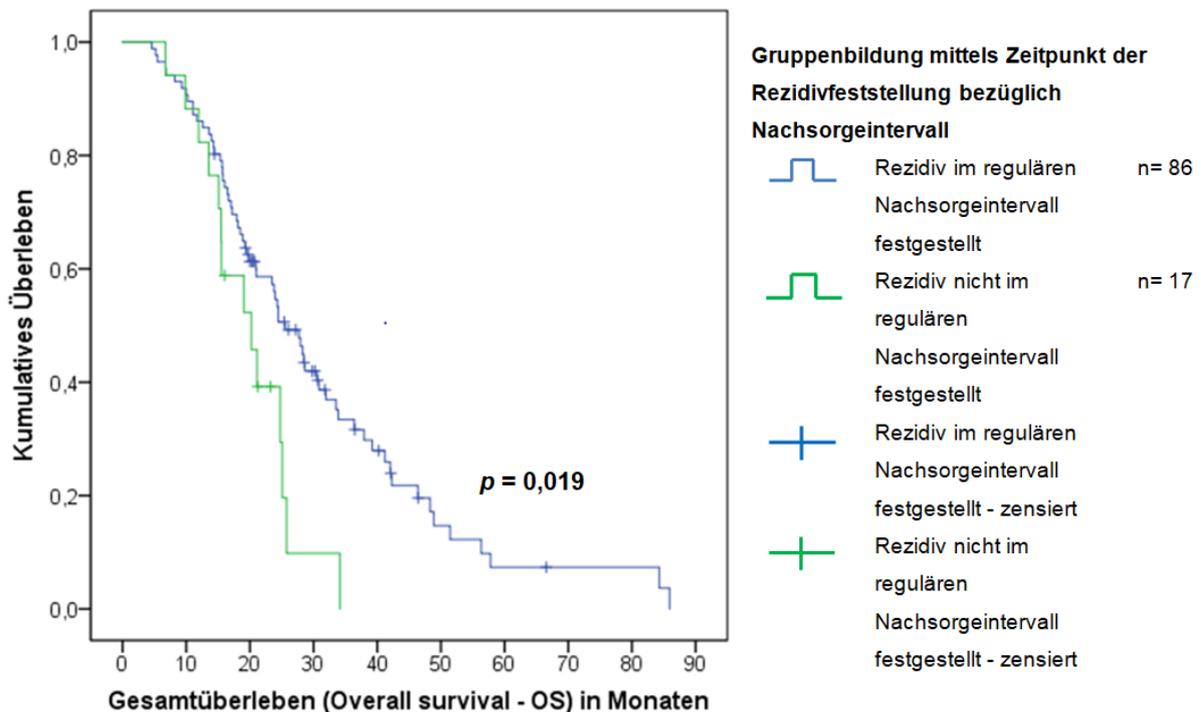


Abbildung 3-4: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS - *Overall survival*) in Bezug auf den Zeitpunkt der Rezidivfeststellung bei kurativ operierten Patienten. Medianes Überleben: 25,5 vs. 20,2 Monate, $p = 0,019$. OS = *Overall survival* = Gesamtüberleben ab dem Datum der Operation bis zum Tod

In der univariaten COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bezüglich des DFS ab dem Datum der Operation bis zum Rezidiv zeigte sich lediglich CA 19-9 *baseline Wert* als statistisch signifikanter Prognosefaktor (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Univariante COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten in Bezug auf das Krankheitsfreie Überleben (DFS - *Disease-free survival*) in Monaten

Variable	n	Hazard ratio (95% KI)	p
Alter bei Erstdiagnose			
≤ 66 Jahre	54	1,02 (0,69 - 1,51)	0,911
> 66 Jahre*	49		
Geschlecht			
männlich	57	0,82 (0,55 - 1,21)	0,316
weiblich*	46		
Stadium bei Erstdiagnose			
lokal fortgeschritten	11	0,88 (0,47 - 1,66)	0,702
metastasiert ^a	8	0,88 (0,42 - 1,81)	0,720
resektabel*	84		
ECOG-Performance			
Status			
0 - 1	89	0,52 (0,27 - 1,00)	0,051
2 - 5*	10		
Angabe fehlt	4		
Grading			
G1 + G2	47	0,84 (0,56 - 1,24)	0,378
G3 + G4*	55		
Angabe fehlt	1		
CA 19-9 <i>baseline Wert</i>			
≤ 97 U/ml	44	0,53 (0,34 - 0,82)	0,004
> 97 U/ml*	49		
Angabe fehlt	10		
CA 19-9 zum Rezidivzeitpunkt			
≤ 120 U/ml	38	0,65 (0,41 - 1,02)	0,061

> 120 U/ml*	38		
Angabe fehlt	27		
Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt			
Ja	86	0,61 (0,36 - 1,04)	0,071
Nein*	17		

DFS = *Disease-free survival* = Krankheitsfreies Überleben ab dem Datum der Operation bis zum Rezidiv; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9;

^a Keine multiplen Metastasen (siehe Ein- und Ausschlusskriterien Kapitel 2.1)

Alle anderen Parameter inklusive des zur Beantwortung der Fragestellung relevanten Parameters *Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt vs. Rezidiv nicht im regulären Nachsorgeintervall festgestellt* zeigten sich in der univariaten COX-Regressionsanalyse als nicht statistisch signifikant bezüglich des DFS.

In der Kaplan-Meier-Methode zeigten Patienten, deren Rezidiv an einem regulären Nachsorgetermin des 3-Monatsintervalls festgestellt wurde, bezüglich des DFS in der Tendenz ein besseres Überleben als Patienten, deren Rezidiv nicht bei einer regulären Nachsorgeuntersuchung festgestellt wurde, wenngleich der Unterschied nicht statistisch signifikant war (medianes Überleben nach Kaplan-Meier-Methode 10,7 vs. 9,3 Monate ($p = 0,068$); siehe Abbildung 3-5).

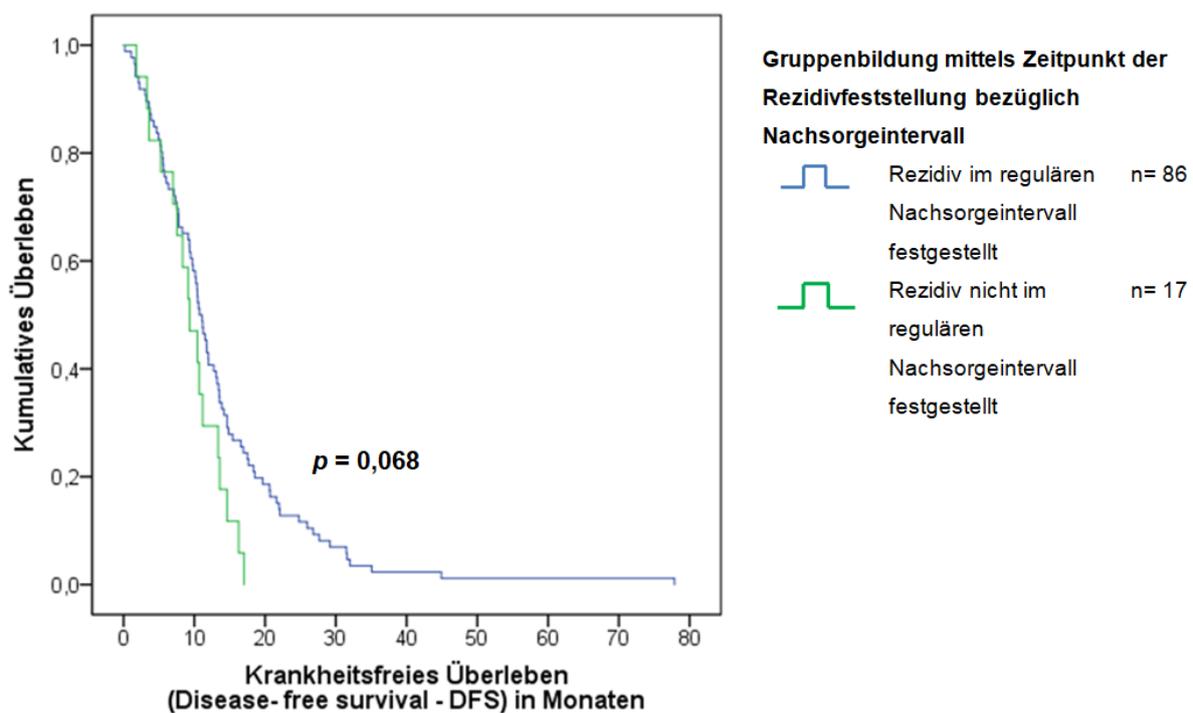


Abbildung 3-5: Kaplan-Meier-Kurve des Krankheitsfreien Überlebens (DFS - *Disease-free survival*) in Bezug auf den Zeitpunkt der Rezidivfeststellung bei kurativ operierten Patienten. Medianes Überleben: 10,7 vs. 9,3 Monate, $p = 0,068$. DFS = *Disease-free survival* = Krankheitsfreies Überleben ab dem Datum der Operation bis zum Rezidiv

In der univariaten COX-Regressionsanalyse möglicher prognostischer Faktoren für das PFS ab dem Datum des Beginns der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progress erwies sich ebenfalls nur CA 19-9 *baseline Wert* als statistisch signifikante Einflussgröße (HR 0,40, 95% KI: 0,24 - 0,66; $p < 0,001$; siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Univariante COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten in Bezug auf das Progressionsfreie Überleben (PFS - *Progression-free survival*) in Monaten

Variable	n	Hazard ratio (95% KI)	p
Alter bei Erstdiagnose			
≤ 66 Jahre	44	1,07 (0,69 - 1,65)	0,776
> 66 Jahre*	38		
Angabe fehlt	43		
Geschlecht			
männlich	46	1,15 (0,74 - 1,79)	0,534
weiblich*	36		
Angabe fehlt	43		
Stadium bei Erstdiagnose			
lokal fortgeschritten	8	1,12 (0,54 - 2,36)	0,758
metastasiert ^a	7	1,90 (0,84 - 4,28)	0,122
resektabel*	67		
ECOG-Performance			
Status			
0 - 1	72	0,47 (0,21 - 1,03)	0,059
2 - 5*	7		
Angabe fehlt	3		
Grading			
G1 + G2	36	0,77 (0,49 - 1,22)	0,266
G3 + G4*	45		
Angabe fehlt	1		
CA 19-9 baseline Wert			
≤ 97 U/ml	35	0,40 (0,24 - 0,66)	< 0,001
> 97 U/ml*	39		
Angabe fehlt	8		

CA 19-9 vor palliativer Erstlinientherapie

≤ 120 U/ml	30	0,63 (0,38 - 1,07)	0,085
> 120 U/ml*	34		
Angabe fehlt	18		
Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt			
Ja	70	0,73 (0,39 - 1,36)	0,322
Nein*	12		

PFS = *Progression-free survival* = Progressionsfreies Überleben ab dem Datum des Beginns der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progress; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9;

^a Keine multiplen Metastasen (siehe Ein- und Ausschlusskriterien Kapitel 2.1)

Das PFS zeigte sich in Abhängigkeit davon, ob das Rezidiv an einem regulären Nachsorgetermin des 3-Monatskontrollintervalls festgestellt wurde oder nicht, in Berechnungen mittels Kaplan-Meier-Methode nicht statistisch signifikant verschieden (medianes PFS 4,4 vs. 3,5 Monate ($p = 0,319$); siehe Abbildung 3-6). Auch in der univariaten COX-Regressionsanalyse zeigte sich keine statistische Signifikanz (HR 0,73, 95% KI: 0,39 - 1,36; $p = 0,322$). Dennoch ließ sich in beiden Berechnungen zum PFS ein Trend zugunsten von Patienten erkennen, deren Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt wurde.

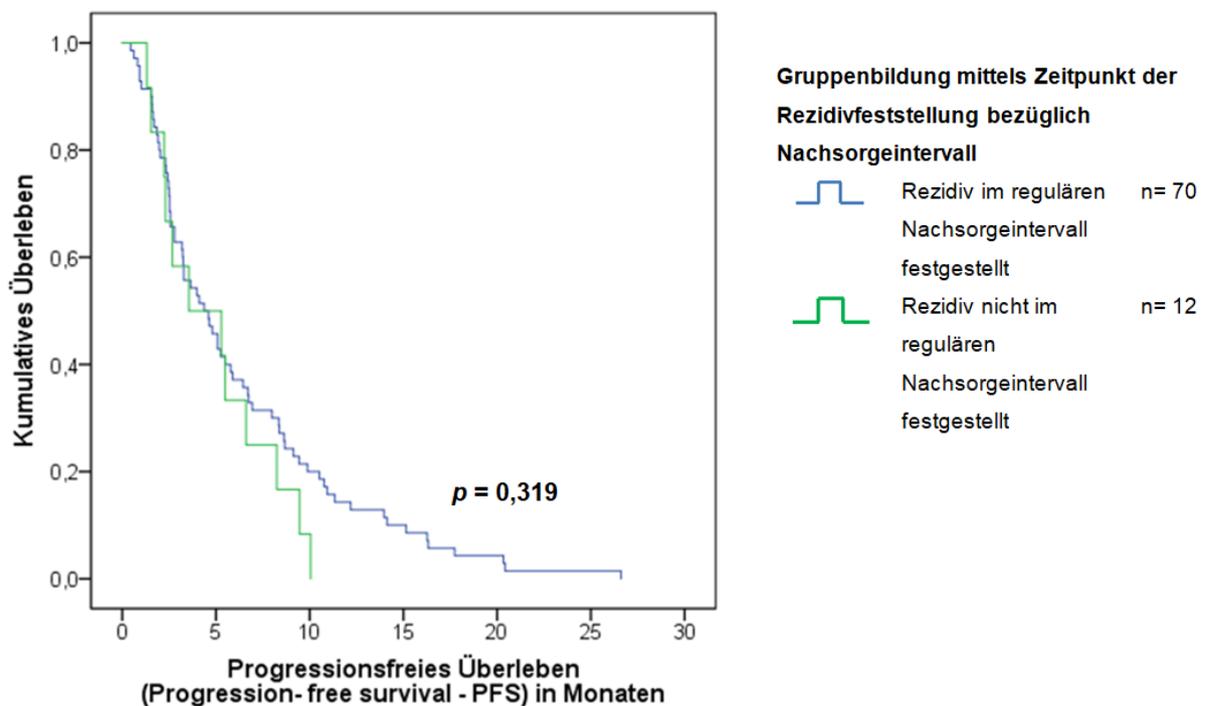


Abbildung 3-6: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS - *Progression-free survival*) in Bezug auf den Zeitpunkt der Rezidivfeststellung bei kurativ operierten

Patienten. Medianes Überleben: 4,4 vs. 3,5 Monate, $p = 0,319$.
PFS = *Progression-free survival* = Progressionsfreies Überleben ab dem Datum des Beginns der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progress

3.2.3.3 Multivariate Analyse prognostischer Faktoren

Die multivariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren wurde mit den in der univariaten COX-Regressionsanalyse statistisch signifikanten Parametern sowie dem zur Beantwortung der Fragestellung relevanten Parameter *Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt* durchgeführt.

Bezüglich OS ab dem Datum der Operation bis zum Tod ($n = 63$) erwies sich dabei lediglich CA 19-9 zum Rezidivzeitpunkt als Prognosefaktor: Für die multivariate Analyse mit CA 19-9 als kategorialen Parameter ergaben sich für CA 19-9 zum Rezidivzeitpunkt eine HR von 0,39 bei einem 95% KI von 0,19 - 0,82 und einem p -Wert von 0,012 (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Multivariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS - *Overall survival*), log CA 19-9 als kategorialer Parameter

Variable	HR (95% KI)	p
ECOG-Performance Status		
0 - 1	1,59 (0,35 - 7,19)	0,549
2 - 5*		
Grading		
G1 + G2	0,74 (0,39 - 1,44)	0,376
G3 + G4*		
log CA 19-9 baseline Wert		
≤ 1,99	0,60 (0,30 - 1,20)	0,150
> 1,99*		
log CA 19-9 zum Rezidivzeitpunkt		
≤ 2,08	0,39 (0,19 - 0,82)	0,012
> 2,08*		
Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt		
Ja	0,98 (0,41 - 2,34)	0,971
Nein*		

OS = *Overall survival* = Gesamtüberleben ab dem Datum der Operation bis zum Tod; log = (natürlicher) Logarithmus; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9

Alle anderen Parameter inklusive des zur Beantwortung der Fragestellung relevanten Parameters *Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt* wiesen bezüglich des Endpunkts OS ab dem Datum der Operation bis zum Tod keine statistische Signifikanz auf.

In der multivariaten COX-Regressionsanalyse mit Endpunkt DFS ab dem Datum der Operation bis zum Rezidiv (n = 90) und CA 19-9 als kategorialem Parameter zeigte dieser eine statistische Signifikanz bezüglich des Endpunkts DFS. Der Parameter *Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt* zeigte sich nicht als statistisch signifikanter Prognosefaktor (siehe Anhang 11.4.1).

Bezüglich des Endpunkts PFS ab dem Datum des Beginns der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progress (n = 72) ließ sich bei CA 19-9 *baseline Wert* als kategorialem Parameter mit *cut-off* bei 1,99 (HR 0,40, 95% KI: 0,23 - 0,69; $p = 0,001$; siehe Anhang 11.4.2) eine hohe statistische Signifikanz feststellen. Analog zu den Endpunkten OS und DFS war auch der Parameter *Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt* beim PFS statistisch nicht signifikant.

3.2.4 Fragestellung Einfluss der Art der Rezidivfeststellung auf das Überleben

3.2.4.1 Verteilung der Art der Rezidivfeststellung

Die Verteilung der Art der Rezidivfeststellung wird in Abbildung 3-7 dargestellt. Unter der Annahme, dass sich ein in der Bildgebung oder biochemisch festgestelltes Rezidiv asymptomatisch präsentierte, machten diese Arten der Rezidivfeststellung mit n = 99 einen prozentualen Anteil von 96,1% aus, während klinisch festgestellte, symptomatische Rezidive mit n = 4 lediglich einen Anteil von 3,9% hatten. Die klinischen Rezidive von drei Patienten präsentierten sich mit Schmerzen respektive Ikterus oder reduziertem Allgemeinzustand. Bei einem Patienten ist die Art der klinischen Beschwerden bei klinischem Rezidiv unbekannt. Die klinischen Rezidive aller vier Patienten zeigten sich nicht an einem der regulären Nachsorgeintervalle.

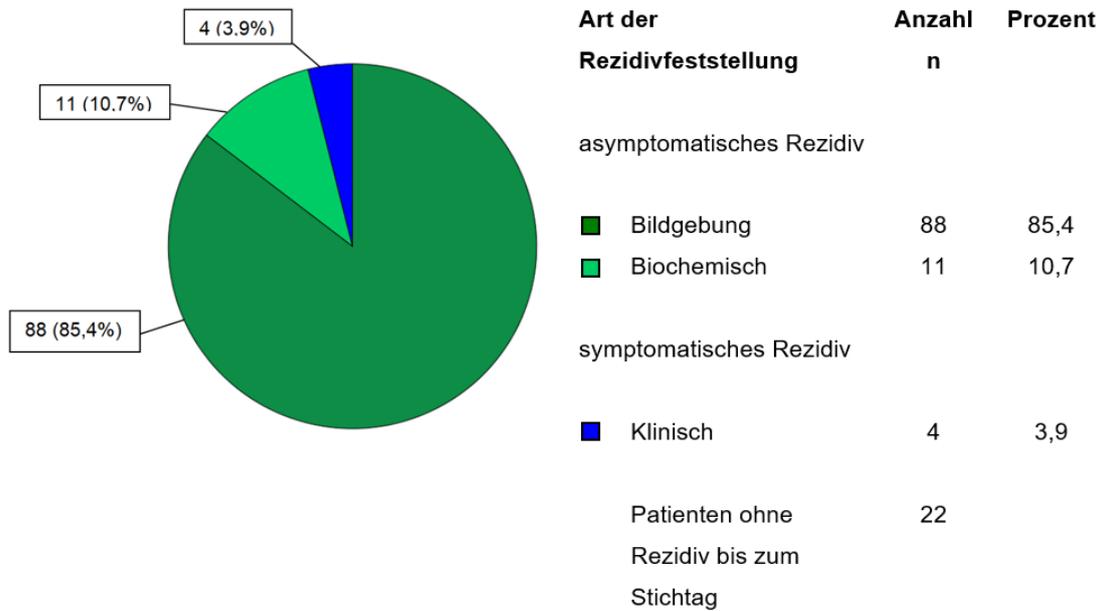


Abbildung 3-7: Verteilung der Art der Rezidivfeststellung

3.2.4.2 Univariate Analyse prognostischer Faktoren

Tabelle 3-9: Univariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS - *Overall survival*) in Monaten

Variable	n	Hazard ratio (95% KI)	p
Alter bei Erstdiagnose			
≤ 66 Jahre	64	1,05 (0,68 - 1,63)	0,813
> 66 Jahre*	61		
Geschlecht			
männlich	69	1,11 (0,72 - 1,73)	0,629
weiblich*	56		
Stadium bei Erstdiagnose			
lokal fortgeschritten	13	1,46 (0,73 - 2,95)	0,286
metastasiert ^a	8	1,16 (0,50 - 2,68)	0,728
resektabel*	104		
ECOG-Performance			
Status			
0 - 1	109	0,28 (0,14 - 0,54)	< 0,001
2 - 5*	11		
Angabe fehlt	5		
Grading			
G1 + G2	59	0,62 (0,40 - 0,97)	0,036

G3 + G4*	65		
Angabe fehlt	1		
CA 19-9 <i>baseline Wert</i>			
≤ 97 U/ml	55	0,48 (0,30 - 0,77)	0,003
> 97 U/ml*	55		
Angabe fehlt	15		
CA 19-9 zum Rezidivzeitpunkt			
≤ 120 U/ml	39	0,40 (0,23 - 0,69)	0,001
> 120 U/ml*	39		
Angabe fehlt	47		
Art der Rezidivfeststellung			
Bildgebung / biochemisch	99	0,27 (0,10 - 0,75)	0,012
klinisch*	4		
Angabe fehlt	22		

OS = *Overall survival* = Gesamtüberleben ab dem Datum der Operation bis zum Tod; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9;

^a Keine multiplen Metastasen (siehe Ein- und Ausschlusskriterien Kapitel 2.1)

Tabelle 3-9 zeigt die univariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bezüglich des OS ab dem Datum der Operation bis zum Tod. Zur besseren Einordnung sind die Parameter Alter bei Erstdiagnose, Geschlecht, Stadium bei Erstdiagnose, *ECOG-Performance Status*, Grading, CA 19-9 *baseline Wert* und CA 19-9 zum Rezidivzeitpunkt erneut dargestellt (siehe auch Tabelle 3-5).

Der zusätzlich untersuchte Faktor *Art der Rezidivfeststellung* zeigte sich als prognostisch bedeutsam: Patienten mit einem mittels Bildgebung oder biochemisch festgestelltem Rezidiv (n = 99) lebten nach Berechnungen durch die Kaplan-Meier-Methode im Median 24,8 Monate. Patienten, deren Rezidiv sich klinisch manifestierte (n = 4) hatten ein medianes Überleben von 15,1 Monaten. Patienten, die ersterer Gruppe angehörten lebten demnach statistisch signifikant länger ($p = 0,007$; siehe Abbildung 3-8). Auch in der univariaten COX-Regressionsanalyse zeigte sich zwischen den beiden Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR 0,27, 95% KI: 0,10 - 0,75; $p = 0,012$).

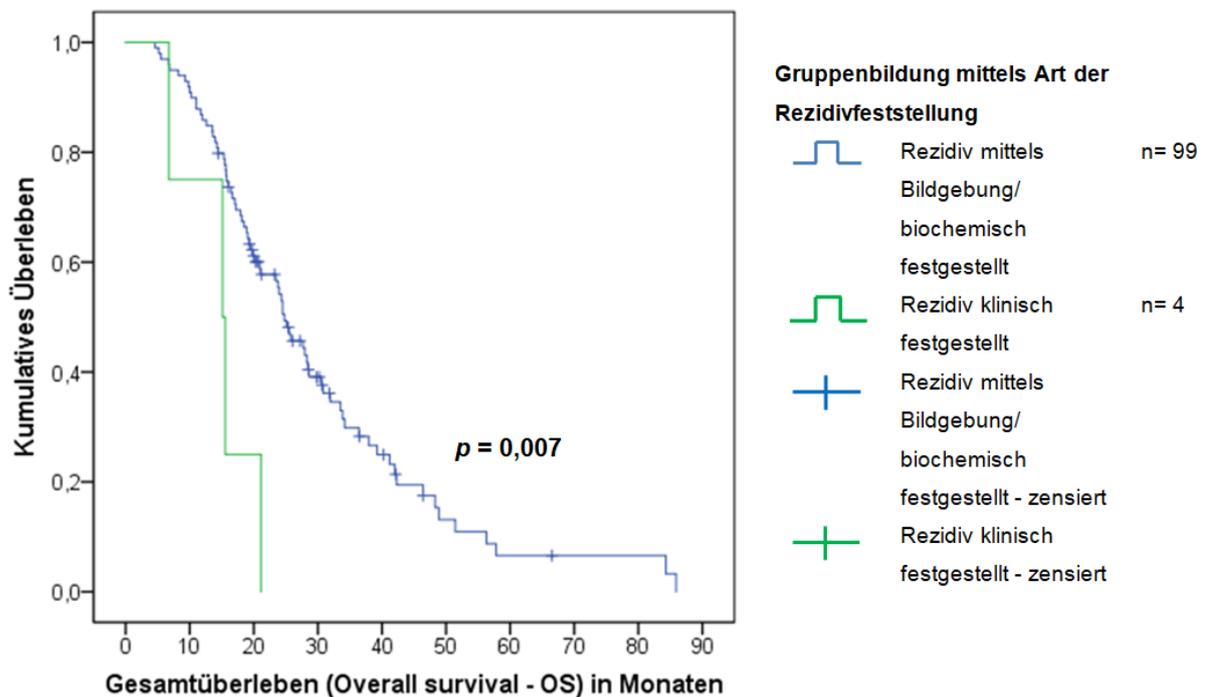


Abbildung 3-8: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS - *Overall survival*) in Bezug auf die Art der Rezidivfeststellung bei kurativ operierten Patienten. Medianes Überleben: 24,8 vs. 15,1 Monate, $p = 0,007$. OS = *Overall survival* = Gesamtüberleben ab dem Datum der Operation bis zum Tod

Den Endpunkt DFS ab dem Datum der Operation bis zum Rezidiv betreffend, zeigte in der univariaten COX-Regressionsanalyse lediglich der prognostische Parameter CA 19-9 *baseline Wert* (CA 19-9 *baseline Wert* ≤ 97 U/ml vs. > 97 U/ml) statistische Signifikanz (HR 0,53, 95% KI: 0,34 - 0,82; $p = 0,004$). Der Parameter *Art der Rezidivfeststellung* hingegen zeigte sich nicht statistisch signifikant (HR 0,42, 95% KI: 0,15 - 1,15; $p = 0,090$; siehe Tabelle 3-10), wengleich sich ein Trend zugunsten der Patienten feststellen ließ, deren Rezidiv mittels Bildgebung / biochemisch festgestellt wurde.

Tabelle 3-10: Univariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten in Bezug auf Krankheitsfreies Überleben (DFS - *Disease-free survival*) in Monaten

Variable	n	Hazard ratio (95 % KI)	p
Alter bei Erstdiagnose			
≤ 66 Jahre	54	1,02 (0,69 - 1,51)	0,911
> 66 Jahre*	49		
Geschlecht			

männlich	57	0,82 (0,55 - 1,21)	0,316
weiblich*	46		
Stadium bei Erstdiagnose			
lokal fortgeschritten	11	0,88 (0,47 - 1,66)	0,702
metastasiert ^a	8	0,88 (0,42 - 1,81)	0,720
resektabel*	84		
ECOG-Performance			
Status			
0 - 1	89	0,52 (0,27 - 1,00)	0,051
2 - 5*	10		
Angabe fehlt	4		
Grading			
G1 + G2	47	0,84 (0,56 - 1,24)	0,378
G3 + G4*	55		
Angabe fehlt	1		
CA 19-9 baseline Wert			
≤ 97 U/ml	44	0,53 (0,34 - 0,82)	0,004
> 97 U/ml*	49		
Angabe fehlt	10		
CA 19-9 zum Rezidivzeitpunkt			
≤ 120 U/ml	38	0,65 (0,41 - 1,02)	0,061
> 120 U/ml*	38		
Angabe fehlt	27		
Art der Rezidivfeststellung			
Bildgebung / biochemisch	99	0,42 (0,15 - 1,15)	0,090
klinisch*	4		

DFS = *Disease-free survival* = Krankheitsfreies Überleben ab dem Datum der Operation bis zum Rezidiv; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9;

^a Keine multiplen Metastasen (siehe Ein- und Ausschlusskriterien Kapitel 2.1)

Patienten, deren Rezidiv anhand biochemischer Marker oder Bildgebung festgestellt wurde, lebten 10,7 Monate, Patienten, deren Rezidiv sich klinisch manifestierte lebten 3,3 Monate. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des DFS ($p = 0,080$; siehe Abbildung 3-9).

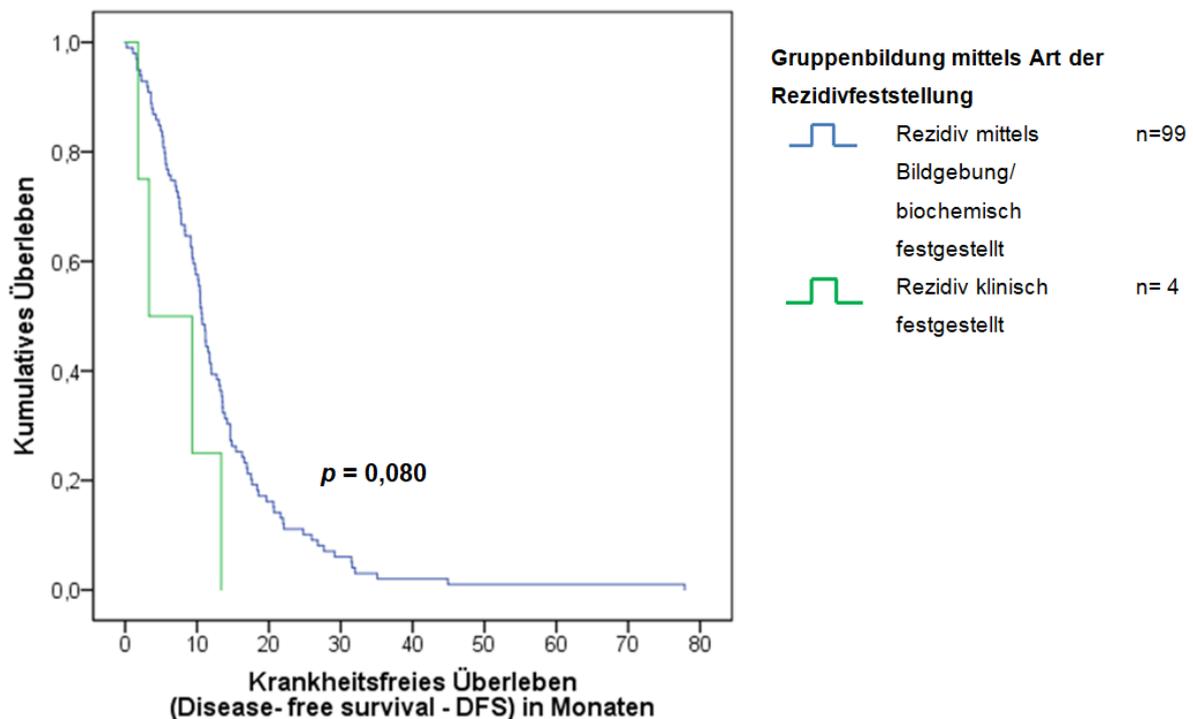


Abbildung 3-9: Kaplan-Meier-Kurve des Krankheitsfreien Überlebens (DFS - *Disease-free survival*) in Bezug auf die Art der Rezidivfeststellung bei kurativ operierten Patienten. Medianes Überleben: 10,7 vs. 3,3 Monate, $p = 0,080$. DFS = *Disease-free survival* = Krankheitsfreies Überleben ab dem Datum der Operation bis zum Rezidiv

In der univariaten COX-Regressionsanalyse potentieller prognostischer Faktoren bezüglich des Endpunkts PFS erwies sich der Parameter CA 19-9 *baseline Wert* als statistisch unabhängiger Faktor. Die HR für den Faktor CA 19-9 *baseline Wert* lag bei 0,40 mit einem 95% KI von 0,24 - 0,66 ($p < 0,001$). Auch der Faktor *Art der Rezidivfeststellung* zeigte sich als statistisch signifikanter und prognostisch geeigneter Parameter bezüglich des PFS (HR 0,08, 95% KI: 0,01 - 0,64; $p = 0,018$; siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Univariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten in Bezug auf Progressionsfreies Überleben (PFS - *Progression-free survival*) in Monaten

Variable	n	Hazard ratio (95 % KI)	p
Alter bei Erstdiagnose			
≤ 66 Jahre	44	1,07 (0,69 - 1,65)	0,776
> 66 Jahre*	38		
Angabe fehlt	43		
Geschlecht			
männlich	46	1,15 (0,74 - 1,79)	0,534
weiblich*	36		

Angabe fehlt	43		
Stadium bei Erstdiagnose			
lokal fortgeschritten	8	1,12 (0,54 - 2,36)	0,758
metastasiert ^a	7	1,90 (0,84 - 4,28)	0,122
resektabel*	67		
ECOG-Performance			
Status			
0 - 1	72	0,47 (0,21 - 1,03)	0,059
2 - 5*	7		
Angabe fehlt	3		
Grading			
G1 + G2	36	0,77 (0,49 - 1,22)	0,266
G3 + G4*	45		
Angabe fehlt	1		
CA 19-9 baseline Wert			
≤ 97 U/ml	35	0,40 (0,24 - 0,66)	< 0,001
> 97 U/ml*	39		
Angabe fehlt	8		
CA 19-9 vor palliativer Erstlinientherapie			
≤ 120 U/ml	30	0,63 (0,38 - 1,07)	0,085
> 120 U/ml*	34		
Angabe fehlt	18		
Art der Rezidivfeststellung			
Bildgebung / biochemisch	81	0,08 (0,01 - 0,64)	0,018
klinisch*	1		

PFS = *Progression-free survival* = Progressionsfreies Überleben ab dem Datum des Beginns der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progress; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9;

^a Keine multiplen Metastasen (siehe Ein- und Ausschlusskriterien Kapitel 2.1)

Bei Betrachtung des Parameters *Art der Rezidivfeststellung* bezüglich des PFS mittels Kaplan-Meier-Methode lag das mediane PFS der 81 Patienten, deren Rezidiv durch Bildgebung oder biochemisch festgestellt wurde bei 4,6 Monaten. Patienten, deren Rezidiv klinisch auffällig hatten ein medianes PFS von 1,3 Monate. Der *p*-Wert war mit 0,002 statistisch signifikant. Von den ursprünglich vier Patienten, deren Rezidiv klinisch festgestellt wurde, lehnten drei Patienten eine palliative Therapie ab, sodass in die PFS Berechnung nur ein Patient einging.

3.2.4.3 Multivariate Analyse prognostischer Faktoren

Auch für die Fragestellung Einfluss der Art der Rezidivfeststellung auf das Überleben wurden die in der univariaten Analyse statistisch signifikanten Parameter mittels COX-Regressionsmodell multivariat untersucht.

Parameter, die in die multivariate Analyse in Bezug auf das OS ab dem Datum der Operation bis zum Tod (n = 63) einbezogen wurden, waren demnach *ECOG-Performance Status*, *Grading*, *CA 19-9 baseline Wert*, *CA 19-9 zum Rezidivzeitpunkt* und *Art der Rezidivfeststellung*.

In der multivariaten COX-Regressionsanalyse mit CA 19-9 als kategorialem Parameter zeigten sich *ECOG-Performance Status*, *Grading* und *CA 19-9 baseline Wert* als statistisch nicht signifikante Faktoren für das OS. *CA 19-9 zum Rezidivzeitpunkt* (HR 0,35, 95% KI: 0,17 - 0,71; $p = 0,004$) und *Art der Rezidivfeststellung* (HR 0,17, 95% KI: 0,04 - 0,83; $p = 0,028$) hingegen waren unabhängige statistische Prognosefaktoren für das OS (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Multivariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS - *Overall survival*), log CA 19-9 als kategorialer Parameter

Variable	HR (95% KI)	p
ECOG-Performance Status		
0 - 1	1,66 (0,37 - 7,41)	0,508
2 - 5*		
Grading		
G1 + G2	0,68 (0,35 - 1,32)	0,259
G3 + G4*		
log CA 19-9 baseline Wert		
≤ 1,99	0,63 (0,32 - 1,26)	0,191
> 1,99*		
log CA 19-9 zum Rezidivzeitpunkt		
≤ 2,08	0,35 (0,17 - 0,71)	0,004
> 2,08*		
Art der Rezidivfeststellung		
Bildgebung / biochemisch	0,17 (0,04 - 0,83)	0,028
klinisch*		

OS = *Overall survival* = Gesamtüberleben ab dem Datum der Operation bis zum Tod; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9

In der multivariaten COX-Regressionsanalyse mit Endpunkt DFS ab dem Datum der Operation bis zum Rezidiv ($n = 90$) und CA 19-9 als kategorialer Variable erwies sich CA 19-9 mit einer HR von 0,50 (95% KI: 0,32 - 0,79) und einem p -Wert von 0,003 als statistisch signifikanter Prognosefaktor. Der Faktor *Art der Rezidivfeststellung* zeigte mit einer HR von 0,38 (95% KI: 0,14 - 1,06) und $p = 0,064$ keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das DFS ab dem Datum der Operation bis zum Rezidiv, wengleich Patienten mit bildgebend oder biochemisch festgestelltem Rezidiv in der Tendenz ein besseres DFS aufwiesen als Patienten, deren Rezidiv klinisch festgestellt wurde (siehe Anhang 11.5.1).

In die multivariate COX-Regressionsanalyse beim PFS ab dem Datum des Beginns der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progress ($n = 72$) gingen die Faktoren CA 19-9 *baseline Wert* und *Art der Rezidivfeststellung* ein. Bei multivariater Berechnung mit CA 19-9 als kategorialer Variable zeigten Patienten mit $CA\ 19-9 \leq 1,99$ eine HR von 0,41 ($p = 0,001$). Der Parameter *Art der Rezidivfeststellung* stellte keinen unabhängigen Prognosefaktor für den Endpunkt PFS dar (HR 0,12, 95% KI: 0,02 - 1,03; $p = 0,053$; siehe Anhang 11.5.2).

3.3 Fragestellung Einfluss der Zeit bis zur Einleitung der palliativen Erstlinientherapie auf das Überleben

3.3.1 Patientenkollektiv

In die Berechnungen zur Untersuchung des Einflusses der Zeit zwischen erster Bildgebung, bei der ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom festgestellt wurde und Einleitung der palliativen Erstlinientherapie gingen für das OS ab dem Datum der palliativen Bildgebung bis zum Tod 297 Patienten ein. Für Berechnungen zum PFS ab dem Datum des Beginns der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progress konnten 268 Patientenfälle verwendet werden (siehe Abbildung 3-10).

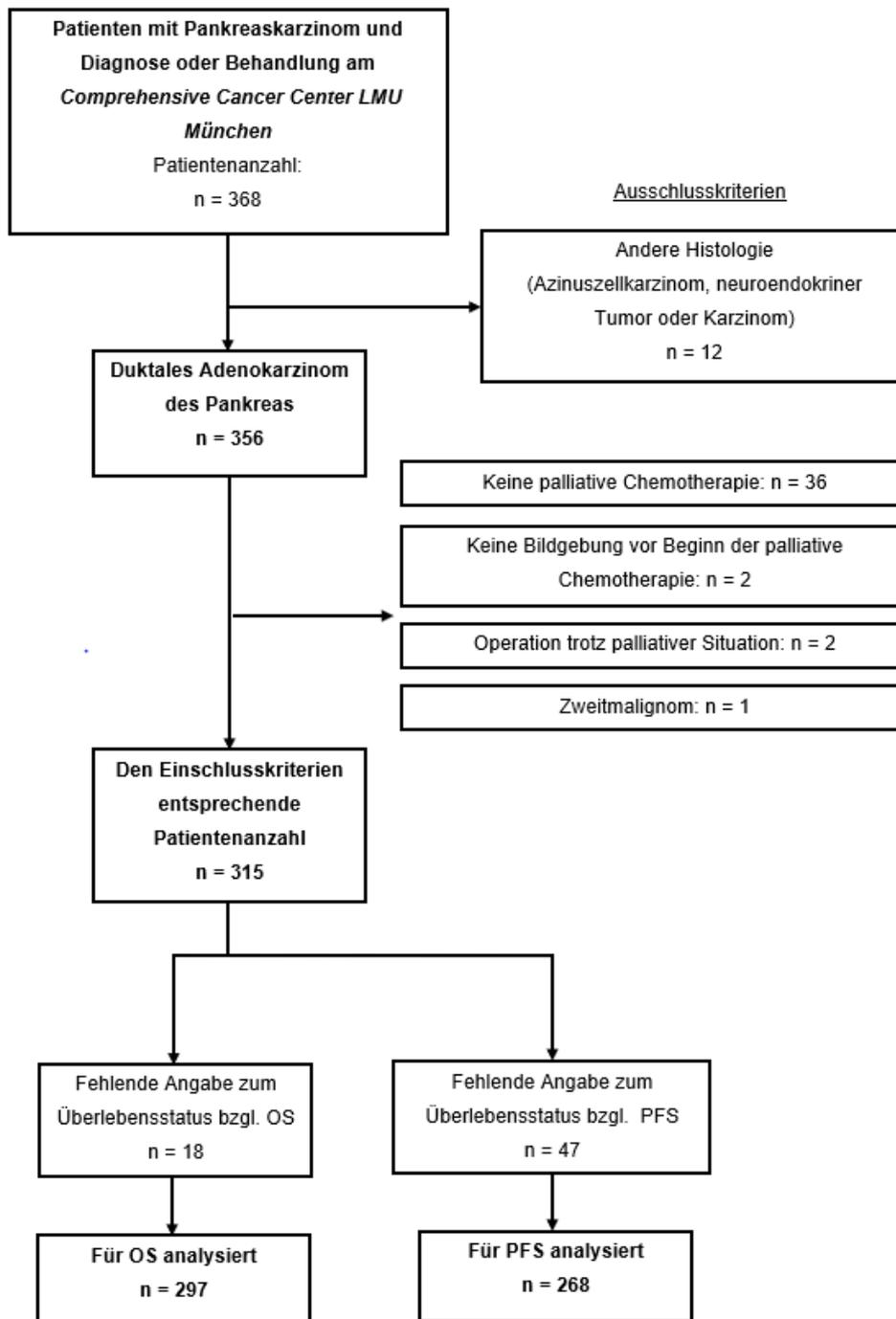


Abbildung 3-10: CONSORT-Flussdiagramm der ein- und ausgeschlossenen Patienten der Fragestellung Einfluss der Zeit bis zur Einleitung der palliativen Erstlinientherapie auf das Überleben. OS = *Overall survival* = Gesamtüberleben ab dem Datum der palliativen Bildgebung bis zum Tod; PFS = *Progression-free survival* = Progressionsfreies Überleben ab dem Datum des Beginns der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progress

3.3.2 Charakteristika der Patienten mit palliativer Therapie

Tabelle 3-13: Übersicht der Charakteristika der Patienten mit palliativer Therapie bei Beginn der Erstlinientherapie

Charakteristika	Für OS analysiert		Für PFS analysiert	
	n	%	n	%
Alter (in Jahren)				
Median	65		65	
Alter_{Min} - Alter_{Max}	38 - 85		38 - 85	
Geschlecht				
Männlich	161	54,2	144	53,7
Weiblich	136	45,8	124	46,3
Stadium bei Erstdiagnose				
lokal fortgeschritten	50	16,8	45	16,8
Metastasiert	169	56,9	156	58,2
Resektabel	78	26,3	67	25,0
ECOG-Performance Status				
0	109	36,7	99	37,0
1	154	51,9	141	52,6
2	23	7,7	19	7,1
3	3	1,0	2	0,7
Angabe fehlt	8	2,7	7	2,6
Tumorlokalisation				
Pankreaskopf	179	60,3	162	60,4
Pankreaskörper	56	18,8	49	18,3
Pankreasschwanz	60	20,2	55	20,5
Angabe fehlt	2	0,7	2	0,8
Histologischer Typ				
duktales Adenokarzinom	288	97,0	259	96,6
adenosquamöses Karzinom	3	1,0	3	1,2
muzinöses Adenokarzinom	4	1,3	4	1,5
Angabe fehlt	2	0,7	2	0,7
Histologisches Grading				
G1	6	2,0	5	1,9
G2	90	30,3	84	31,3
G3	161	54,2	146	54,5
G4	5	1,7	4	1,5
Angabe fehlt	35	11,8	29	10,8
CA 19-9 vor palliativer Erstlinientherapie (U/ml)				

Median	817		814	
CA 19-9_{Min} - CA 19-9_{Max}	0 - 928 000		0 - 928 000	
Angabe fehlt	35		29	
Palliative Erstlinientherapie				
Radiochemotherapie	22	7,4		
Gemcitabin-Monotherapie	62	20,9		
Gemcitabin-basierte Chemotherapie	106	35,7		
5-FU- oder Capecitabin-Monotherapie	15	5,0		
5-FU-basierte Chemotherapie	79	26,6		
Andere	3	1,0		
Angabe fehlt	10	3,4		
Überlebensstatus				
verstorben	267	89,9	248	92,5
nicht verstorben	30	10,1	20	7,5

OS = *Overall survival* = Gesamtüberleben ab palliativer Bildgebung bis Tod; PFS = *Progressions-free survival* = Progressionsfreies Überleben ab dem Datum des Beginns der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progress; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9; 5-FU = 5-Fluorouracil

Das mediane Erkrankungsalter der Patienten lag bei 65 Jahren, etwas über 50% der Patienten waren männlich (siehe Tabelle 3-13). In einem Großteil der Fälle waren die Patienten bereits bei Erstdiagnose metastasiert. Mit einem *ECOG-Performance Status* von 0 bei jeweils über 36% und 1 bei jeweils über 51% waren die Patienten, die in die Berechnungen zum OS und PFS eingingen, körperlich nicht oder nur geringgradig eingeschränkt.

Das mediane Überleben vom Zeitpunkt der ersten palliativen Bildgebung an lag bei 10,6 Monaten (OS_{Min} - OS_{Max}: 0,9 - 75,1 Monate). Das PFS betrug im Median 4,0 Monate (PFS_{Min} - PFS_{Max}: 0,0 - 26,6 Monate; siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Übersicht Gesamtüberleben (OS - *Overall survival*) ab dem Datum der ersten palliativen Bildgebung und Progressionsfreies Überleben (PFS - *Progression-free survival*) für Patienten unter palliativer Therapie (in Monaten)

Charakteristika	Monate
OS ab erster palliativer Bildgebung	
Median	10,6
OS_{Min} - OS_{Max}	0,9 - 75,1

PFS	
Median	4,0
PFS_{Min} - PFS_{Max}	0,0 - 26,6

OS = *Overall survival* = Gesamtüberleben ab dem Datum der palliativen Bildgebung bis zum Tod;
PFS = *Progression-free survival* = Progressionsfreies Überleben ab dem Datum des Beginns der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progress

3.3.3 Zeit bis zur Einleitung der palliativen Erstlinientherapie

Die Zeit, die zwischen der ersten Bildgebung, bei der ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom festgestellt wurde und Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie lag, betrug im Median 29 Tage, die 75. und 90. Perzentile der TTI lagen bei 43 beziehungsweise 60 Tagen (siehe Tabelle 3-15).

Median, sowie 75. und 90. Perzentile der TTI entsprachen den *cut-offs* der für die uni- und multivariaten Analysen verwendeten Vergleichsgruppen. Verglichen wurden dementsprechend jeweils Patientengruppen mit einer TTI ≤ 29 Tage und > 29 Tage beziehungsweise analog dazu Patienten mit einer TTI ≤ 43 vs. > 43 Tage und ≤ 60 vs. > 60 Tage.

Tabelle 3-15: Perzentilenberechnung der TTI

TTI	in Tagen
Median	29
Minimum	1
Maximum	124
Perzentile	
75. Perzentile	43
90. Perzentile	60

TTI = *Time to treatment initiation* = Zeit zwischen erster Bildgebung, bei der ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom festgestellt wurde und Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie

Wir definierten eine TTI > 21 Tage als Therapieverzögerung. Lag eine solche vor, wurden die Gründe der Verzögerung eruiert (siehe Kapitel 3.3.4). Wie häufig es zu einer entsprechenden Verzögerung kam, zeigt Tabelle 3-16. Unabhängig vom Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose lag in 66,3% der Fälle eine TTI > 21 Tage vor. Bei Patienten, deren Erkrankung bei Erstdiagnose lokal fortgeschritten oder metastasiert

war, betrug die TTI häufiger > 21 Tage als bei Patienten mit resektablem Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (76,0% beziehungsweise 72,8% vs. 46,2%; $p < 0,001$).

Tabelle 3-16: Häufigkeit TTI < und > 21 Tage

	TTI < 21 Tage	TTI > 21 Tage	<i>p</i>
Alle Stadien			
n	100	197	
%	33,7	66,3	
Lokal fortgeschrittenes Stadium			
n	12	38	
%	24,0	76,0	
Metastasiertes Stadium			
n	46	123	
%	27,2	72,8	
Resektables Stadium			$p < 0,001$
n	42	36	
%	53,8	46,2	

TTI = *Time to treatment initiation* = Zeit zwischen erster Bildgebung, bei der ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom festgestellt wurde und Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie; Vergleich der TTI unterschiedlicher Stadien (initial lokal fortgeschrittenes / metastasiertes Pankreaskarzinom vs. resektables Pankreaskarzinom) mittels Chi-Quadrat-Test

3.3.4 Verzögerungsgründe

Im Falle einer TTI > 21 Tage wurden die Gründe der Verzögerung ermittelt. Abbildung 3-11 zeigt die prozentuale Verteilung der Verzögerungsgründe für alle Stadien bei Erstdiagnose. Mit einem Anteil von 33,3% war am häufigsten kein spezifischer Grund für die Verzögerung bis zur Einleitung der palliativen Erstlinientherapie zu eruieren. Weitere häufige Gründe, die zu einer TTI > 21 Tage führten, waren außerdem, dass eine mehrmalige Punktion zur histologischen Diagnosesicherung notwendig war (18,8%) und dass Patienten sich eine Zweitmeinung einholten (18,7%).

Verzögerungsgrund

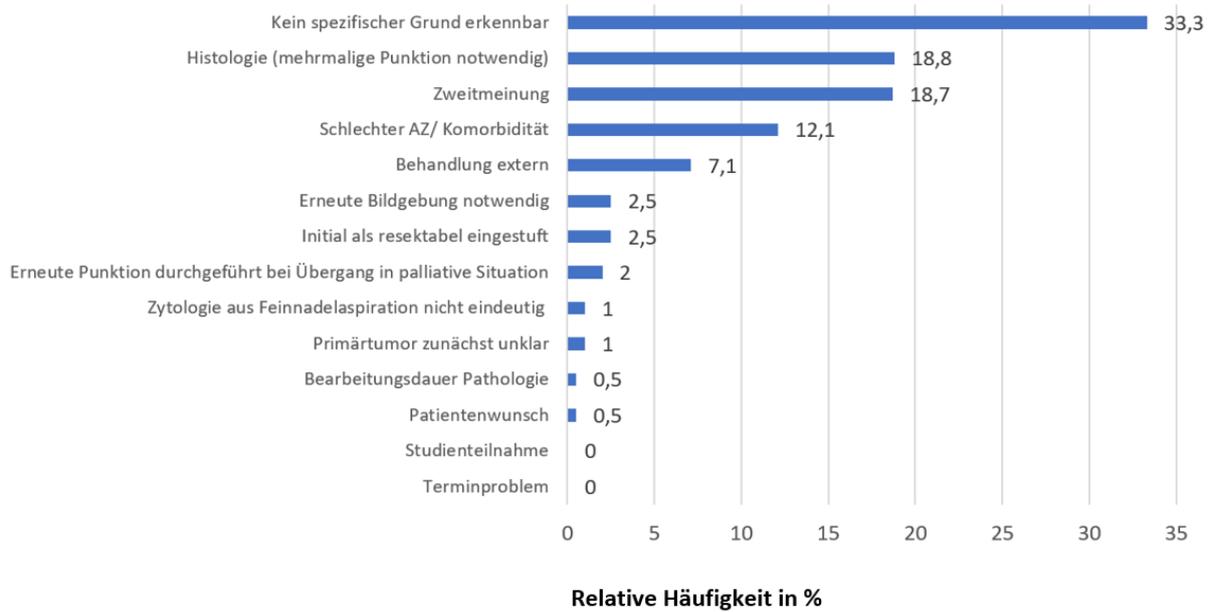


Abbildung 3-11: Prozentuale Verteilung der Verzögerungsgründe bei einer TTI > 21 Tage für alle Stadien bei Erstdiagnose. TTI = *Time to treatment initiation* = Zeit zwischen erster Bildgebung, bei der ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom festgestellt wurde und Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie

3.3.5 Univariate Analyse prognostischer Faktoren

Tabelle 3-17: Univariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren für Patienten unter palliativer Therapie in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS - *Overall survival*) in Monaten

Variable	n	Hazard ratio (95% KI)	p
Alter bei Erstdiagnose			
≤ 65 Jahre	151	1,15 (0,91 - 1,47)	0,249
> 65 Jahre*	146		
Geschlecht			
männlich	161	1,13 (0,88 - 1,44)	0,344
weiblich*	136		
Stadium bei Erstdiagnose			
lokal fortgeschritten	50	1,10 (0,75 - 1,62)	0,624
metastasiert	169	1,55 (1,15 - 2,08)	0,004
resektabel*	78		
ECOG-Performance			
Status			
0 - 1	263	0,48 (0,32 - 0,74)	0,001
2 - 5*	26		

Angabe fehlt	8		
Grading			
G1 + G2	96	0,63 (0,48 - 0,83)	0,001
G3 + G4*	166		
Angabe fehlt	35		
CA 19-9 baseline Wert			
≤ 619 U/ml	139	0,59 (0,46 - 0,76)	< 0,001
> 619 U/ml*	139		
Angabe fehlt	19		
CA 19-9 vor palliativer Erstlinientherapie			
≤ 792 U/ml	130	0,58 (0,45 - 0,75)	< 0,001
> 792 U/ml*	132		
Angabe fehlt	35		
TTI Median			
≤ 29 Tage	153	1,12 (0,88 - 1,42)	0,362
> 29 Tag*	143		
TTI 75. Perzentile			
≤ 43 Tage	221	1,03 (0,77 - 1,36)	0,856
> 43 Tage*	72		
TTI 90. Perzentile			
≤ 60 Tage	264	1,04 (0,69 - 1,57)	0,861
> 60 Tage*	28		

OS = *Overall survival* = Gesamtüberleben ab dem Datum der palliativen Bildgebung bis zum Tod; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9; TTI = *Time to treatment initiation* = Zeit zwischen erster Bildgebung, bei der ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom festgestellt wurde und Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie

Tabelle 3-17 zeigt die univariate COX-Regressionsanalyse verschiedener prognostischer Faktoren bei Patienten, die eine palliative Therapie erhielten in Bezug auf das OS ab dem Datum der palliativen Bildgebung bis Tod. Die univariate COX-Regressionsanalyse des Einflusses der TTI auf das Überleben zeigte weder bei einem *cut-off* von 29 Tagen noch bei einem *cut-off* von 43 Tagen oder 60 Tagen einen eindeutigen Trend oder gar eine statistische Signifikanz. Somit war die TTI nicht mit der Prognose assoziiert.

Durch *Landmark*-Analyse wurde beim Gruppenvergleich zwischen Patienten, deren TTI bei ≤ 29 Tage lag und Patienten, deren TTI bei > 29 Tage lag, ein Patient ausgeschlossen. Erfolgte der Gruppenvergleich bei einem *cut-off* von ≤ beziehungsweise > 43 Tagen wurden bei Berechnungen zum OS vier Patienten

ausgeschlossen. Für einen Vergleich der TTI von ≤ 60 vs. > 60 Tagen wurden fünf Patienten durch *Landmark*-Analyse ausgeschlossen.

Nach der Kaplan-Meier-Methode überlebten Patienten mit einer TTI ≤ 29 Tage ($n = 153$) im Median 10,1 Monate, Patienten mit einer TTI > 29 Tage ($n = 143$) wiesen mit 11,8 Monaten eine nahezu identisches, medianes Überleben auf. Bei einem p -Wert von 0,362 unterschied sich das Überleben der beiden Gruppen nicht statistisch signifikant (siehe Abbildung 3-12).

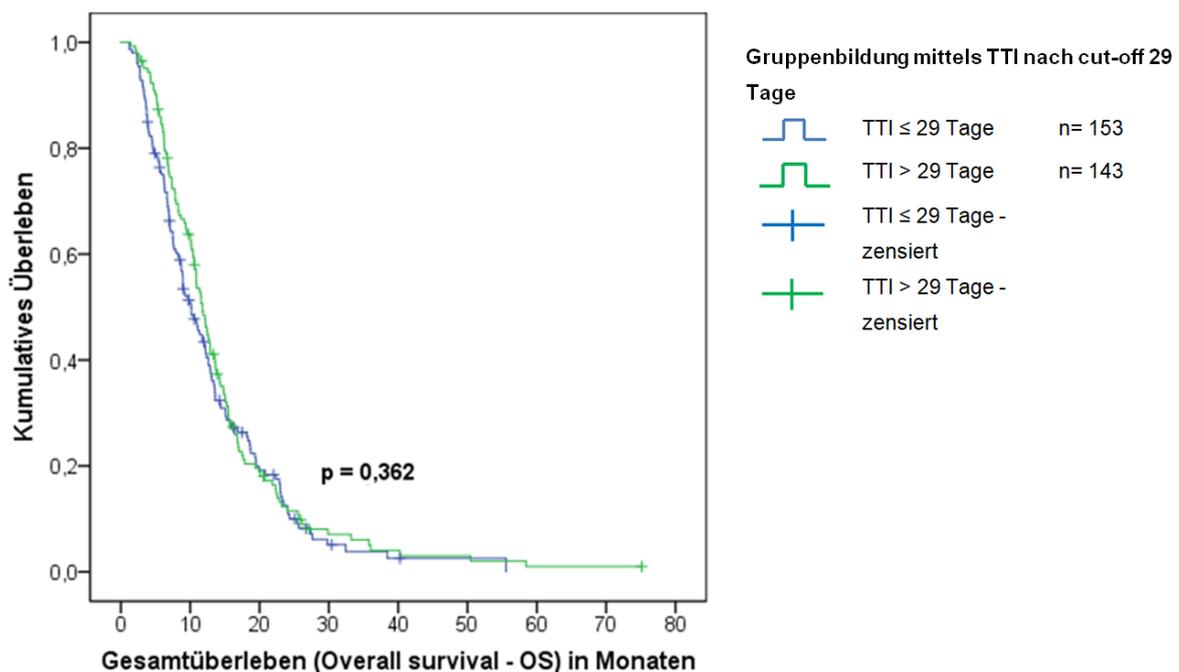


Abbildung 3-12: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS - *Overall survival*) in Bezug auf die TTI für Patienten unter palliativer Therapie (*cut-off* 29 Tage). Medianes Überleben: 10,1 vs. 11,8 Monate, $p = 0,362$. OS = *Overall survival* = Gesamtüberleben ab dem Datum der palliativen Bildgebung bis zum Tod unter Verwendung einer *Landmark*-Analyse; TTI = *Time to treatment initiation* = Zeit zwischen erster Bildgebung, bei der ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom festgestellt wurde und Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie

Beim Vergleich der Gruppen mit einer TTI ≤ 43 Tagen ($n = 221$, medianes Überleben 10,6 Monate) und einer TTI > 43 Tagen ($n = 72$, medianes Überleben 12,5 Monate) zeigte sich ebenfalls kein Unterschied bezüglich des OS ab dem Datum der palliativen Bildgebung bis zum Tod in der Kaplan-Meier-Methode ($p = 0,855$; siehe Abbildung 3-13).

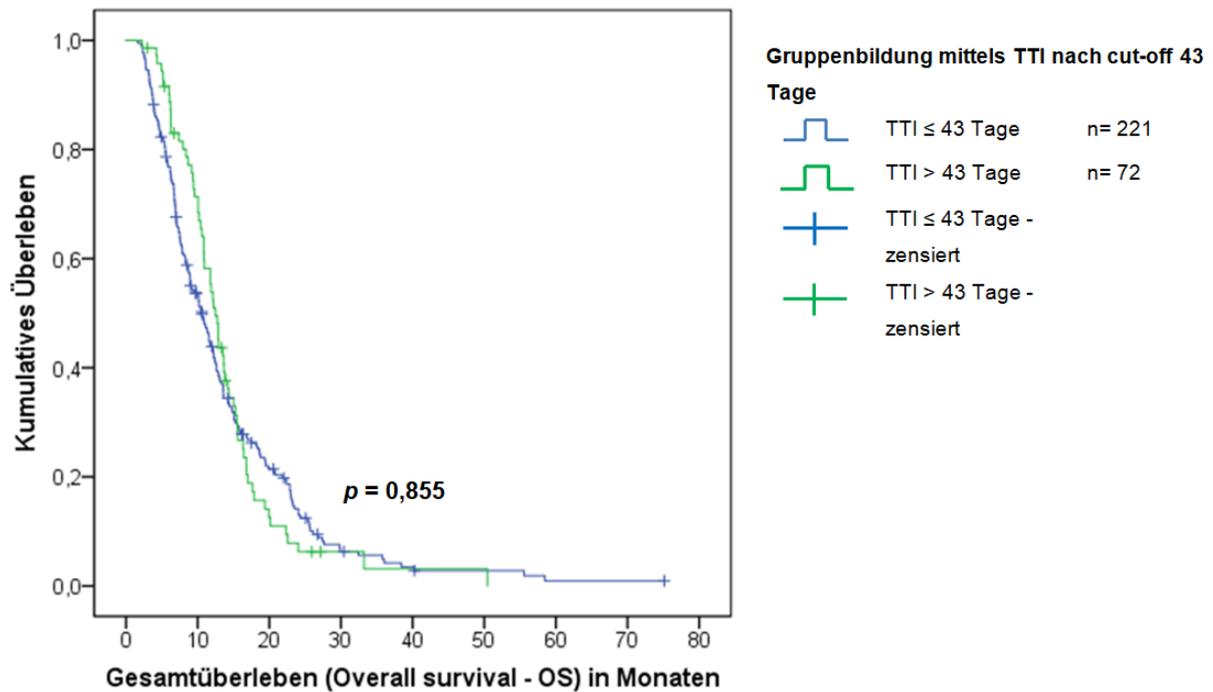


Abbildung 3-13: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS - *Overall survival*) in Bezug auf die TTI für Patienten unter palliativer Therapie (*cut-off* 43 Tage). Medianes Überleben: 10,6 vs. 12,5 Monate, $p = 0,855$. OS = *Overall survival* = Gesamtüberleben ab dem Datum der palliativen Bildgebung bis zum Tod unter Verwendung einer *Landmark*-Analyse; TTI = *Time to treatment initiation* = Zeit zwischen erster Bildgebung, bei der ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom festgestellt wurde und Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie

Beim Vergleich der Gruppen mit einer TTI ≤ 60 Tage (n = 264, medianes Überleben 11,0 Monate) und einer TTI > 60 Tagen (n = 28, medianes Überleben 11,9 Monate) zeigte sich kein Unterschied bezüglich des PFS ab dem Datum der palliativen Bildgebung bis zum Tod in der Kaplan-Meier-Methode ($p = 0,861$; siehe Abbildung 3-14).

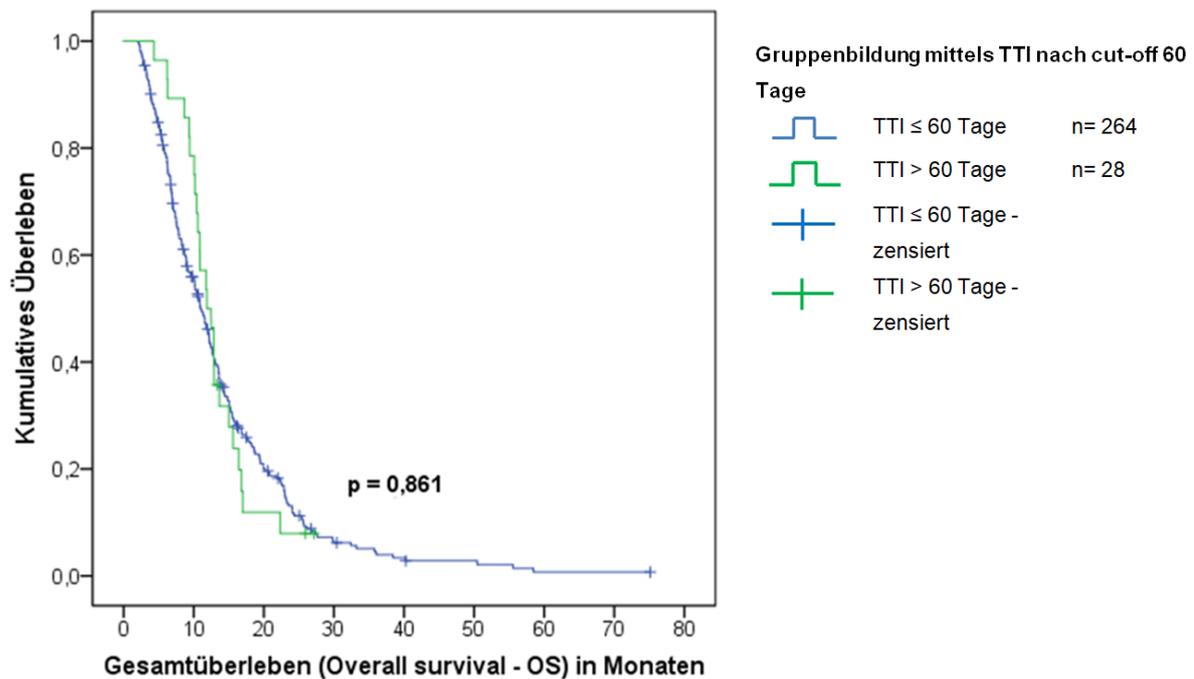


Abbildung 3-14: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS - *Overall survival*) in Bezug auf die TTI für Patienten unter palliativer Therapie (*cut-off* 60 Tage). Medianes Überleben: 11,0 vs. 11,9 Monate, $p = 0,861$. OS = *Overall survival* = Gesamtüberleben ab dem Datum der palliativen Bildgebung bis zum Tod unter Verwendung einer *Landmark*-Analyse; TTI = *Time to treatment initiation* = Zeit zwischen erster Bildgebung, bei der ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom festgestellt wurde und Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie

Aus den univariaten COX-Regressionsanalysen prognostischer Faktoren bezüglich des PFS ab dem Datum des Beginns der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progress ging hervor, dass ein schlechter *ECOG-Performance Status*, hohes Grading, hohe CA 19-9 *baseline Werte* und hohe CA 19-9 Werte vor palliativer Erstlinientherapie mit einer schlechten Prognose assoziiert waren (siehe Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Univariante COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren für Patienten unter palliativer Therapie in Bezug auf das Progressionsfreie Überleben (PFS - *Progression-free survival*) in Monaten

Variable	n	Hazard ratio (95% KI)	p
Alter bei Erstdiagnose			
≤ 65 Jahre	136	1,06 (0,83 - 1,34)	0,664
> 65 Jahre*	132		
Geschlecht			
männlich	144	1,06 (0,83 - 1,35)	0,655
weiblich*	124		
Stadium bei Erstdiagnose			
lokal fortgeschritten	45	1,22 (0,83 - 1,79)	0,307

metastasiert	156	1,29 (0,97 - 1,73)	0,083
resektabel*	67		
ECOG-Performance			
Status			
0 - 1	240	0,57 (0,36 - 0,89)	0,013
2 - 5*	21		
Angabe fehlt	7		
Grading			
G1 + G2	89	0,65 (0,49 - 0,85)	0,002
G3 + G4*	150		
Angabe fehlt	29		
CA 19-9 baseline Wert			
≤ 619 U/ml	125	0,71 (0,55 - 0,91)	0,007
> 619 U/ml*	124		
Angabe fehlt	19		
CA 19-9 vor palliativer Erstlinientherapie			
≤ 792 U/ml	119	0,74 (0,57 - 0,95)	0,019
> 792 U/ml*	120		
Angabe fehlt	29		
TTI Median			
≤ 29 Tage	139	0,98 (0,77 - 1,25)	0,895
> 29 Tage*	128		
TTI 75. Perzentile			
≤ 43 Tage	200	0,92 (0,69 - 1,22)	0,547
> 43 Tage*	65		
TTI 90. Perzentile			
≤ 60 Tage	238	0,94 (0,62 - 1,41)	0,755
> 60 Tage*	26		

PFS = *Progression-free survival* = Progressionsfreies Überleben ab dem Datum des Beginns der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progress; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9; TTI = *Time to treatment initiation* = Zeit zwischen erster Bildgebung, bei der ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom festgestellt wurde und Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie

Die univariate COX-Regressionsanalyse des Einflusses der TTI auf das PFS zeigte sich weder bei einem *cut-off* von 29 Tagen noch bei einem *cut-off* von 43 Tagen oder 60 Tagen statistisch signifikant. Die TTI war demnach nicht mit dem PFS assoziiert. Durch *Landmark*-Analyse wurde beim Gruppenvergleich zwischen Patienten, deren TTI bei ≤ 29 Tage lag und Patienten, deren TTI bei > 29 Tage lag, ein Patient

ausgeschlossen. Erfolgte der Gruppenvergleich bei einem *cut-off* von \leq beziehungsweise $>$ 43 Tagen wurden bei Berechnungen zum PFS drei Patienten ausgeschlossen. Für einen Vergleich der TTI von \leq 60 vs. $>$ 60 Tagen wurden vier Patienten durch *Landmark*-Analyse ausgeschlossen.

Beim Vergleich von Patienten mit einer TTI \leq 29 Tage ($n = 139$) vs. TTI $>$ 29 Tage ($n = 128$) war das PFS nach der Kaplan-Meier-Methode statistisch nicht signifikant verschieden ($p = 0,895$; siehe Abbildung 3-15).

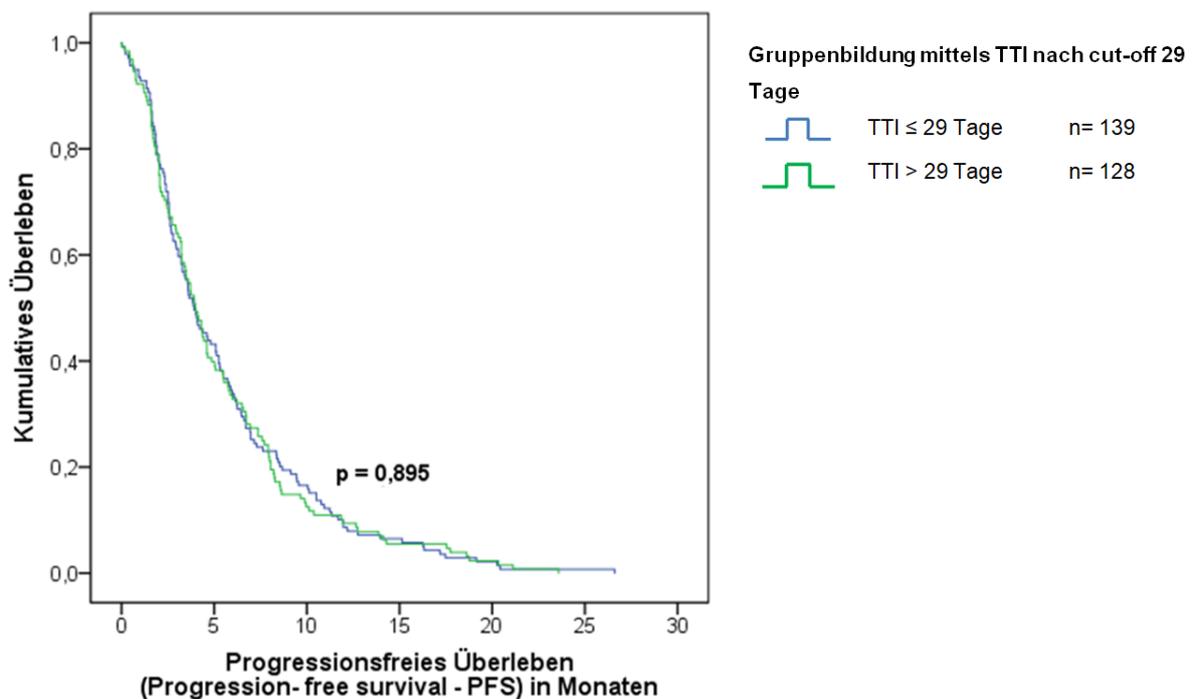


Abbildung 3-15: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS - *Progression-free survival*) in Bezug auf die TTI für Patienten unter palliativer Therapie (*cut-off* 29 Tage). Medianes Überleben 3,9 vs. 4,0 Monate, $p = 0,895$. PFS = *Progression-free survival* = Progressionsfreies Überleben ab dem Datum des Beginns der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progress unter Verwendung einer *Landmark*-Analyse; TTI = *Time to treatment initiation* = Zeit zwischen erster Bildgebung, bei der ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom festgestellt wurde und Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie

Nach der Kaplan-Meier-Methode überlebten Patienten mit einer TTI \leq 43 Tage ($n = 200$) im Median 3,8 Monate, mit einer TTI $>$ 43 Tage ($n = 65$) im Median 4,6 Monate (siehe Abbildung 3-16). Somit zeigte sich auch hier kein Unterschied ($p = 0,546$).

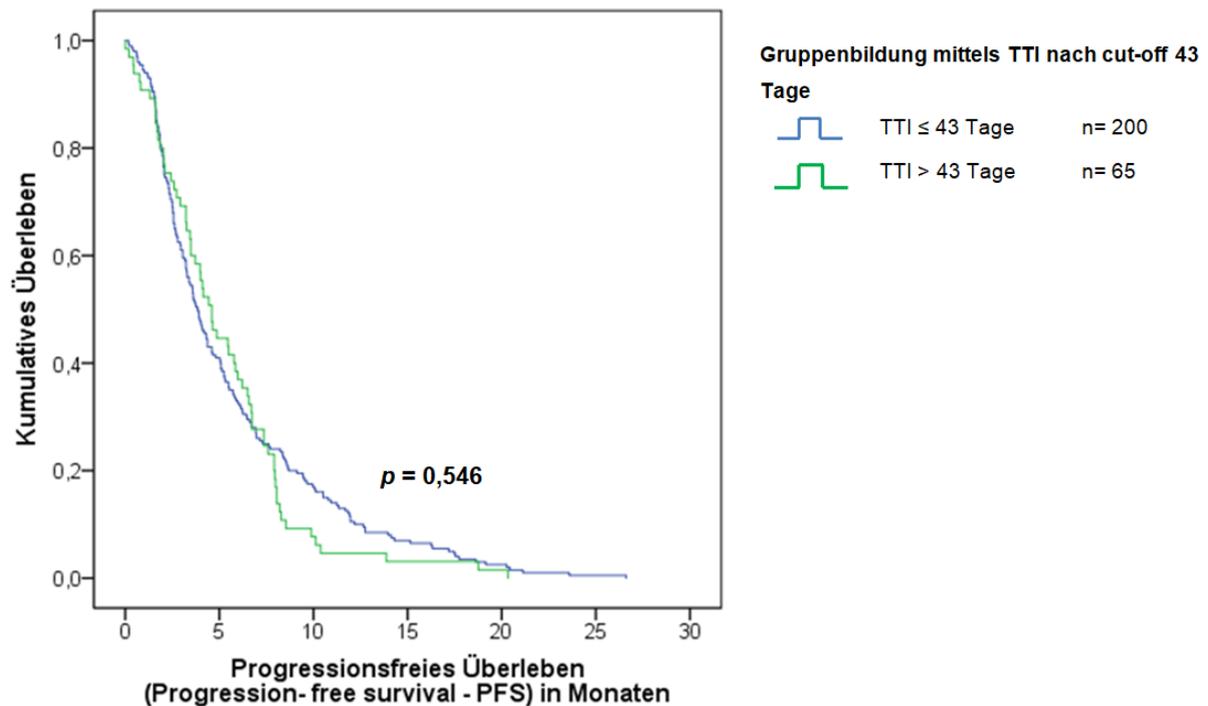


Abbildung 3-16: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS - *Progression-free survival*) in Bezug auf die TTI für Patienten unter palliativer Therapie (*cut-off* 43 Tage). Medianes Überleben 3,8 vs. 4,6 Monate, $p = 0,546$. PFS = *Progression-free survival* = Progressionsfreies Überleben ab dem Datum des Beginns der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progress unter Verwendung einer *Landmark*-Analyse; TTI = *Time to treatment initiation* = Zeit zwischen erster Bildgebung, bei der ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom festgestellt wurde und Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie

Beim Vergleich der Gruppen mittels Kaplan-Meier-Methode und einem *cut-off* von 60 Tagen zeigte sich kein Unterschied: Patienten mit einer TTI ≤ 60 Tagen (n = 238) überlebten im Median 3,9 Monate, Patienten mit einer TTI > 60 Tage (n = 26) 5,5 Monate ($p = 0,754$; siehe Abbildung 3-17).

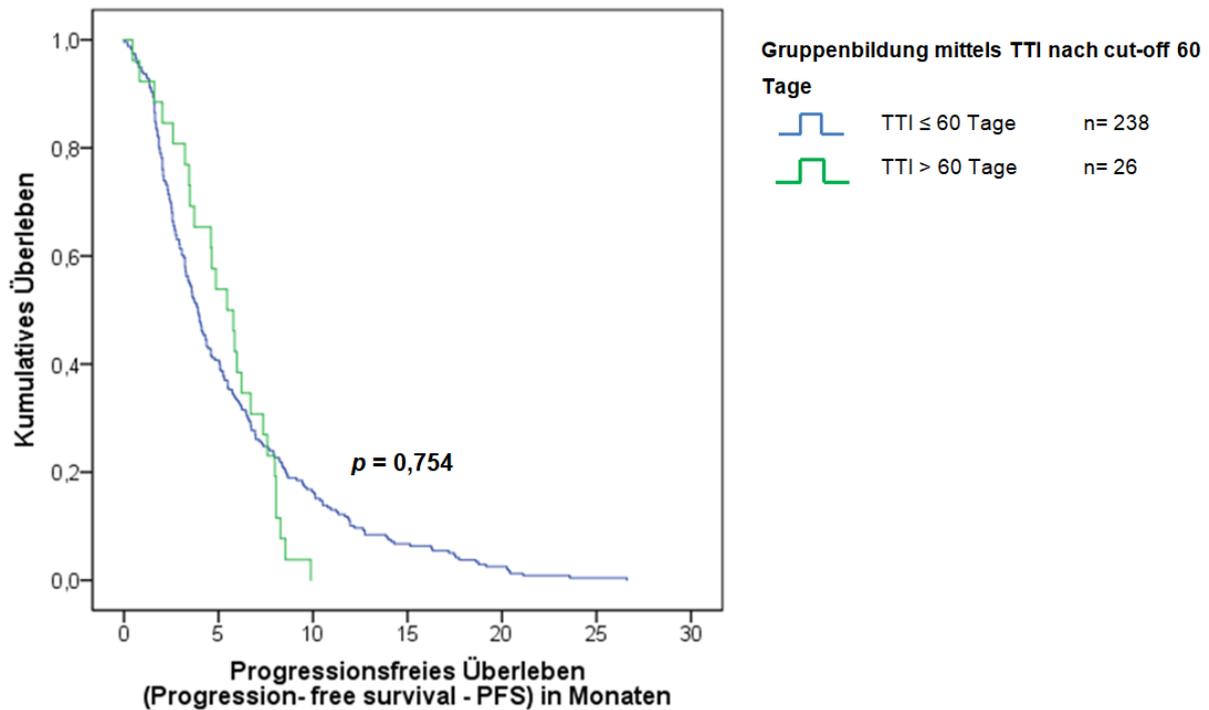


Abbildung 3-17: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS - *Progression-free survival*) in Bezug auf die TTI für Patienten unter palliativer Therapie (*cut-off* 60 Tage). Medianes Überleben 3,9 vs. 5,5 Monate, $p = 0,754$. PFS = *Progression-free survival* = Progressionsfreies Überleben ab dem Datum des Beginns der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progress unter Verwendung einer *Landmark*-Analyse; TTI = *Time to treatment initiation* = Zeit zwischen erster Bildgebung, bei der ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom festgestellt wurde und Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie

3.3.6 Multivariate Analyse prognostischer Faktoren

Für die multivariate Analyse wurden die in der univariaten COX-Regressionsanalyse bezüglich des OS und PFS statistisch signifikanten Parameter sowie die TTI in ein multivariates COX-Regressionsmodell integriert. Die Berechnungen wurden unter Verwendung einer *Landmark*-Analyse durchgeführt.

Bei der multivariaten COX-Regressionsanalyse zum OS (*cut-off* von 29 Tagen beziehungsweise 43 und 60 Tagen; $n = 211$ beziehungsweise 209 und 208 Patienten unter Verwendung einer *Landmark*-Analyse) zeigte sich lediglich das Grading als unabhängiger, statistisch signifikanter Prognosefaktor des OS.

Für die multivariate COX-Regressionsanalyse zum PFS und einem *cut-off* von 29 Tagen beziehungsweise 43 und 60 Tagen (Einbezug von 196 beziehungsweise 194 beziehungsweise 193 Patienten unter Verwendung einer *Landmark*-Analyse) war ebenfalls lediglich das Grading mit dem PFS assoziiert.

3.3.7 Korrelation von CA 19-9 vor palliativer Erstlinientherapie und Zeit bis zur Einleitung der palliativen Erstlinientherapie sowie Patientencharakteristika von Patienten mit einer TTI > 60 Tage

Bei Analysen zur Korrelation von TTI und Prognose, muss das sogenannte *Waiting time paradox* berücksichtigt werden (Neal et al. 2015). Da beim Pankreaskarzinom Tumorlast und Prognose mit dem CA 19-9-Serumspiegel korrelieren (Haas et al. 2013; Sakahara et al. 1986) wurde eine *Spearman*-Korrelationsanalyse durchgeführt (Korrelation von CA 19-9 vor palliativer Erstlinientherapie und TTI; $n = 250$). 250 Patientenfälle konnten in die Korrelationsanalyse nach *Spearman* einbezogen werden. Der Korrelationskoeffizient nach *Spearman*-Rho lag bei $-0,112$, der p -Wert betrug $0,077$ (siehe Abbildung 3-18). Es zeigte sich demnach kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen CA 19-9-Serumspiegel vor palliativer Erstlinientherapie und TTI.

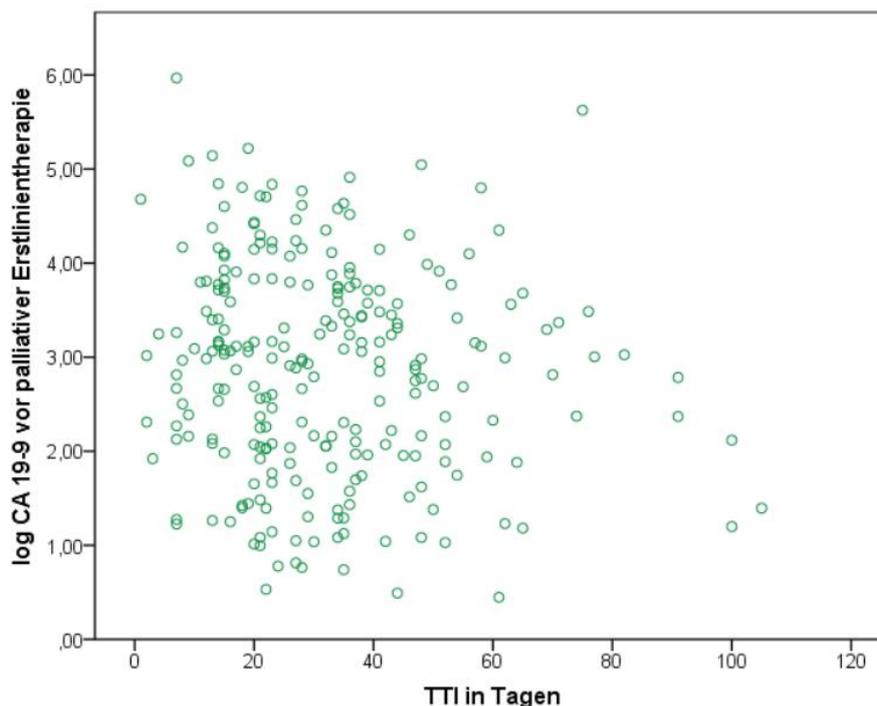


Abbildung 3-18: Korrelation von log CA 19-9 vor palliativer Erstlinientherapie und TTI. Korrelationskoeffizient nach *Spearman*-Rho $-0,112$, $p = 0,077$. CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9
TTI = *Time to treatment initiation* = Zeit zwischen erster Bildgebung, bei der ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom festgestellt wurde und Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie

Zudem erfolgte eine explorative Analyse der Patientencharakteristika zwischen den Patienten mit einer TTI ≤ 60 Tagen und > 60 Tagen: Beim Vergleich von Patienten mit einer TTI ≤ 60 Tagen vs. Patienten mit einer TTI > 60 Tagen zeigte sich ein statistisch

signifikanter Unterschied ($p = 0,005$) zwischen den Gruppen bezüglich des Stadiums bei Erstdiagnose: Patienten mit initial resektablem Pankreaskarzinom begannen eine palliative Therapie signifikant früher als Patienten mit initial metastasiertem Pankreaskarzinom. Darüber hinaus waren in der Subgruppe der Patienten mit einer TTI ≥ 60 Tagen Patienten mit initial lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom überrepräsentiert (siehe Anhang 11.6).

Diskussion

Verschiedene Fachgesellschaften empfehlen unterschiedliche Nachsorgeprogramme zur Rezidivdiagnose bei Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom (siehe Tabelle 4-1), vor allem auch, weil sich die wissenschaftliche Evidenz zum Stellenwert einer strukturierten Nachsorge inkonsistent darstellt (Ducreux et al. 2015; Khorana et al. 2016; Seufferlein et al. 2013; Tempero et al. 2021; Yamaguchi 2017).

In unserem Zentrum wird allen Patienten regelhaft eine onkologische Nachsorge angeboten, seit 2006 auch strukturiert im Rahmen einer SOP. In der vorliegenden Studie sollte überprüft werden, welchen Einfluss der Zeitpunkt der Rezidivfeststellung - bezogen auf das Nachsorgeintervall - auf das Überleben hat. Es wurde untersucht, ob sich das OS, DFS und PFS von Patienten, deren Rezidiv innerhalb des regulären Nachsorgeintervalls festgestellt wurde, vom Überleben derjenigen Patienten, deren Rezidiv außerhalb des regulären Nachsorgeintervalls festgestellt wurde unterscheidet. Der mögliche Nutzen einer strukturierten Nachsorge wurde somit nur indirekt untersucht. In der univariaten COX-Regressionsanalyse zeigte erstere Patientengruppe ein statistisch signifikant geringeres *Hazard* für den Tod und im Überlebenszeitvergleich mittels Log-Rank-Test ein statistisch signifikant besseres OS (OS definiert als Gesamtüberleben ab dem Datum der Operation bis zum Tod; siehe Kapitel 2.3.2). Im multivariaten COX-Regressionsmodell sowie bei den Endpunkten DFS und PFS war der Zeitpunkt der Rezidivfeststellung jedoch nicht mit dem Überleben assoziiert. Zudem wurde untersucht, ob sich das Überleben der Patienten in Abhängigkeit der Art der Rezidivfeststellung unterschiedet. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, deren Rezidive mittels Bildgebung oder biochemisch festgestellt wurden, in uni- und multivariaten COX-Regressionsanalysen signifikant geringere *Hazards* für den Tod oder einen Progress sowie im Überlebenszeitvergleich mittels Log-Rank-Test ein besseres OS und PFS aufwiesen als Patienten, deren Rezidive klinisch entdeckt wurden.

Die vorliegende Arbeit untersuchte auch Prädiktoren des Überlebens bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom. Eine Studie von Neal et al. (2015) legt nahe, dass eine verlängerte Zeit bis zur Therapieeinleitung bei verschiedenen Tumorentitäten mit einem schlechteren Überleben assoziiert ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher zu untersuchen, ob bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom die Zeit bis zur Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie ab dem Zeitpunkt der ersten palliativen Bildgebung mit dem Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben assoziiert ist. Zudem wurden Gründe einer Therapieverzögerung erfasst und Patientencharakteristika von Patienten mit einer verlängerten TTI dargestellt. Anhand der Berechnungen ergab sich weder ein Hinweis dafür, dass sich die Zeit bis zur Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie prognostisch auf das Gesamtüberleben OS und das progressionsfreie Überleben PFS auswirkte noch dafür, dass die Ergebnisse einer statistischen Verzerrung durch *Guarantee-time bias* oder *Waiting time paradox* unterlagen.

4.1 Diskussion der Ergebnisse und Methoden

4.1.1 Fragestellung Einfluss des Zeitpunkts und der Art der Rezidivfeststellung auf das Überleben

4.1.1.1 Charakteristika und Überlebenszeiten kurativ operierter Patienten

Das mediane Alter in unserer Kohorte betrug 65,5 Jahre. In verschiedenen anderen Studien lag das mediane Alter ebenfalls in diesem Bereich (Jung et al. 2016; Sperti et al. 2010; Sugiura et al. 2012). In der von uns untersuchten Kohorte zeigten kurativ operierte Patienten in 87,1% einen *ECOG-Performance Status* von 0 oder 1. Ähnliche Werte zeigten sich bei Elmi et al. (2017): 83,8% der Patienten wurde ein *ECOG-Performance Status* von 0 oder 1 zugeordnet. CA 19-9-Werte lagen in unserem untersuchten Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Median zwischen 97 und 104 U/ml, zum Zeitpunkt des Rezidivs zwischen 120 - 140 U/ml. Andere Studien bestimmten CA 19-9-Werte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von 86 U/ml (Sugiura et al. 2012), zum Rezidivzeitpunkt lagen sie bei 169 (Jung et al. 2016) - 181 U/ml (Tzeng et al. 2012).

Bezüglich der Lebenszeiten zeigten Patienten unserer Kohorte mit resektablem Pankreaskarzinom ein medianes OS von 21,1 Monaten ab dem Datum der Operation. Ähnliche Überlebenszeiten zeigten sich in einer Studie von Hartwig et al. (2011), in der das mediane Überleben 20,8 Monate betrug. Die von uns untersuchte Kohorte stellt somit recht sicher ein repräsentatives Kollektiv eines universitären Maximalversorgers dar.

4.1.1.2 Verteilung von Zeitpunkt und Art der Rezidivfeststellung

Bisherige Literatur zur Art der Rezidivfeststellung vergleicht vor allem mittels Bildgebung entdeckte Rezidive mit klinisch / biochemisch festgestellten Rezidiven. Deren Anteile wurden mit 71,2% beziehungsweise 28,8% angegeben (Elmi et al. 2017).

Da im Rahmen unserer Studie klinisch festgestellte Rezidive mit durch bildgebende oder biochemische Verfahren festgestellten Rezidiven verglichen wurden, ist ein Vergleich unserer Studienergebnisse mit Angaben aus der Literatur limitiert. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden nur 3,9% aller Rezidive klinisch festgestellt, 96,1% hingegen durch bildgebende oder biochemische Verfahren. 83,5% aller Rezidive wurden innerhalb des regulären Nachsorgeintervalls festgestellt. In der Interpretation der Ergebnisse ist daher kritisch zu berücksichtigen, dass ein Vergleich der Patientengruppen (klinisch vs. durch Bildgebung/ biochemische Marker festgestellte Rezidive beziehungsweise innerhalb vs. außerhalb des regulären Nachsorgeintervalls festgestellte Rezidive), aufgrund der unterschiedlichen Gruppengröße erschwert ist. Des Weiteren ist kritisch anzumerken, dass ein Vergleich der Patientengruppen, deren Rezidive klinisch oder durch bildgebende und biochemische Verfahren festgestellt wurden, unter der Annahme durchgeführt wurde, dass sich in der Bildgebung oder biochemisch festgestellte Rezidive asymptomatisch präsentierten. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden kann, dass auch ein Patient, dessen Rezidiv mittels Bildgebung oder biochemisch festgestellt wurde, klinisch symptomatisch war. Durch das retrospektive Design der Studie sind Informationen diesbezüglich nachträglich gelegentlich nur schwer zu eruieren.

4.1.1.3 Prognostische Aussagekraft des Zeitpunkts und der Art der Rezidivfeststellung

Die Studienlage bezüglich der Tumornachsorge bei Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom ist nicht eindeutig (Castellanos und Merchant 2014; O'Reilly und Lowery 2012; Tjaden et al. 2016). Spiegel dieser uneinheitlichen Studienergebnisse sind unterschiedliche Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften (Ducreux et al. 2015; Khorana et al. 2016; Seufferlein et al. 2013; Tempero et al. 2021; Yamaguchi 2017). Diese unterscheiden sich in der Frage, ob überhaupt gezielt nach Rezidiven gesucht werden sollte und falls ja, zu welchem Zeitpunkt und auf welche Art (Ducreux

et al. 2015; Khorana et al. 2016; Seufferlein et al. 2013; Tempero et al. 2021; Yamaguchi 2017). Tabelle 4-1 zeigt die Empfehlungen der verschiedenen Fachgesellschaften zur Nachsorge sowie die am LMU Klinikum (gemäß SOP) durchgeführte Nachsorge für Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom.

Tabelle 4-1: Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften zur Nachsorge nach reseziertem Pankreaskarzinom und Nachsorge am LMU Klinikum

Gesellschaft	Empfehlung	Evidenzgrad
ASCO (Khorana et al. 2016)	Anamnese und körperliche Untersuchung alle 3 - 6 Monate für 2 Jahre, dann Intervallvergrößerung	<i>low-level evidence</i> ; informeller Konsens
ESMO (Ducreux et al. 2015)	keine strukturierte Tumornachsorge empfohlen Symptomorientierte Nachsorge und Konzentration auf Ernährung (-szustand) und psychosoziale Unterstützung	<i>moderate-level evidence</i> ; retrospektive Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien
JPS (Yamaguchi 2017)	CA 19-9-Serumspiegelbestimmung und CT alle 3 - 6 Monate für 2 Jahre, danach alle 6 - 12 Monate für weitere 3 Jahre	<i>low- to moderate-level evidence</i>
NCCN (Tempero et al. 2021)	Anamnese und körperliche Untersuchung alle 3 - 6 Monate für 2 Jahre, dann je nach Klinik alle 6 - 12 Monate CA 19-9-Serumspiegelbestimmung und CT alle 3 - 6 Monate für 2 Jahre	<i>low-level evidence</i> ; NCCN-Konsens
S3-Leitlinie exokrines Pankreaskarzinom (Seufferlein et al. 2013)	keine strukturierte Tumornachsorge empfohlen Nachsorge mittels Anamnese und körperlicher Untersuchung zum Erkennen von exokrinen oder endokrinen Pankreasinsuffizienzen	Expertenmeinung

LMU Klinikum (gem. SOP Pankreaskarzinom Med. Klinik III; letzte Version 8.0 von 12/2020)	Anamnese / körperliche Untersuchung, CA 19-9-Serumspiegelbestimmung und Bildgebung (CT oder MRT im Wechsel mit Sonographie) alle 3 Monate, onkologische Nachsorge für insgesamt 5 Jahre
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ASCO = *American Society of Clinical Oncology*; ESMO = *European Society for Medical Oncology*;
JPS = *Japan Pancreas Society*; NCCN = *National Comprehensive Cancer Network*;
AWMF = Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften;
CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9

Am LMU Klinikum erfolgt eine Tumornachsorge bei Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom regelmäßig alle drei Monate für insgesamt fünf Jahre. Es erfolgt eine Anamnese, körperliche Untersuchung, die Bestimmung des CA 19-9-Serumspiegels sowie eine Bildgebung.

In unserer Studie war die Entdeckung des Rezidivs außerhalb des regulären Nachsorgeintervalls lediglich im univariaten Modell statistisch signifikant mit einer schlechteren Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens OS assoziiert (OS definiert als Gesamtüberleben ab dem Datum der Operation bis zum Tod; siehe Kapitel 2.3.2). Ein klinisch symptomatisches Rezidiv war sowohl im univariaten als auch im multivariaten Modell mit einem schlechteren OS assoziiert. Ähnliche Trends zeigten sich für DFS und PFS, auch wenn die Ergebnisse hier nicht statistisch signifikant waren. Eine Ausnahme bildeten klinisch symptomatische Rezidive, die im univariaten Modell signifikant mit einem schlechteren PFS assoziiert waren.

Prognostische Aussagekraft des Zeitpunkts der Rezidivfeststellung

Length time bias und *Lead time bias*

Eine mögliche Erklärung dafür, dass ein außerhalb des regulären Nachsorgeintervalls festgestelltes Rezidiv mit einer schlechteren Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens OS assoziiert war, liefert die Tumorbiologie: schnell wachsende Tumore könnten früh zu klinischen Symptomen führen, aufgrund ihres aggressiven Wachstums jedoch auch mit einem schlechteren Überleben assoziiert sein (Neal 2009; Rupassara et al. 2006). Analog zu Screeningmethoden muss bei der Bewertung von Nachsorgeprogrammen zur Entdeckung von Rezidiven daher prinzipiell immer auch auf eine mögliche Verzerrung durch das *Length time bias* und *Lead time bias* geachtet

werden (Furman et al. 2013; Sasco 1988; Tzeng et al. 2012; Zelen und Fainleib 1969). Das *Length time bias* beschreibt, dass weniger aggressive und langsam wachsendere Rezidive durch Screening- beziehungsweise Nachsorgeuntersuchungen häufiger erkannt werden als Rezidive aggressiver, schnell wachsender Tumore (Tzeng et al. 2012). Dadurch besteht die Gefahr, dass das Überleben asymptomatischer Rezidive und somit auch die Effektivität von Nachsorgeprogrammen überschätzt wird (Osterman et al. 2018).

Des Weiteren ist auf eine Verzerrung durch das sogenannte *Lead time bias* zu achten (Furman et al. 2013; Sasco 1988; Tzeng et al. 2012; Zelen und Fainleib 1969). Diese führt zu einer systematischen Überschätzung des Überlebens aufgrund einer Vorverlegung des Zeitpunkts der Entdeckung des Rezidivs (Osterman et al. 2018; Sasco 1988). In Abbildung 4-1 wird der Effekt des *Lead time bias* verdeutlicht (Furman et al. 2013; Osterman et al. 2018; Sasco 1988): Das Rezidiv eines Patienten P_1 wird zum Zeitpunkt t_1 zufällig im Rahmen eines regulären Nachsorgetermins festgestellt, d.h. innerhalb des regulären Nachsorgeintervalls. Patient P_2 nimmt an keinem Nachsorgeprogramm teil. Sein Rezidiv wird daher erst entdeckt, wenn es symptomatisch ist (t_2) und die neu aufgetretenen Symptome zu erweiterten Untersuchungen außerhalb der regulären Nachsorgeintervalle führen. Unter Annahme des Todes zum Zeitpunkt t_T erscheint das Überleben S_1 ab dem Zeitpunkt der Rezidiventdeckung des Patienten P_1 länger, als das Überleben S_2 des Patienten P_2 . Dadurch ergibt sich der Eindruck, Nachsorge würde das Überleben verlängern. Dies ist jedoch nur scheinbar der Fall: Beim Patient P_1 wurde lediglich der Zeitpunkt der Rezidivdiagnose (t_1) nach vorne verschoben, damit das DFS_1 verkürzt und S_1 scheinbar verlängert, während bei Patient P_2 der Rezidivzeitpunkt t_2 später eintritt, das DFS_2 damit verlängert und S_2 scheinbar verkürzt wird. Das sogenannte *Lead time bias* ist die statistische Verzerrung, die den scheinbaren Überlebensvorteil des Patienten P_1 durch Vorverlegung der Diagnose des Rezidivs beschreibt, obwohl das Gesamtüberleben OS ab dem Datum der Operation bei beiden Patienten gleich ist, da $DFS_1 + S_1 = DFS_2 + S_2 = OS$ gilt.

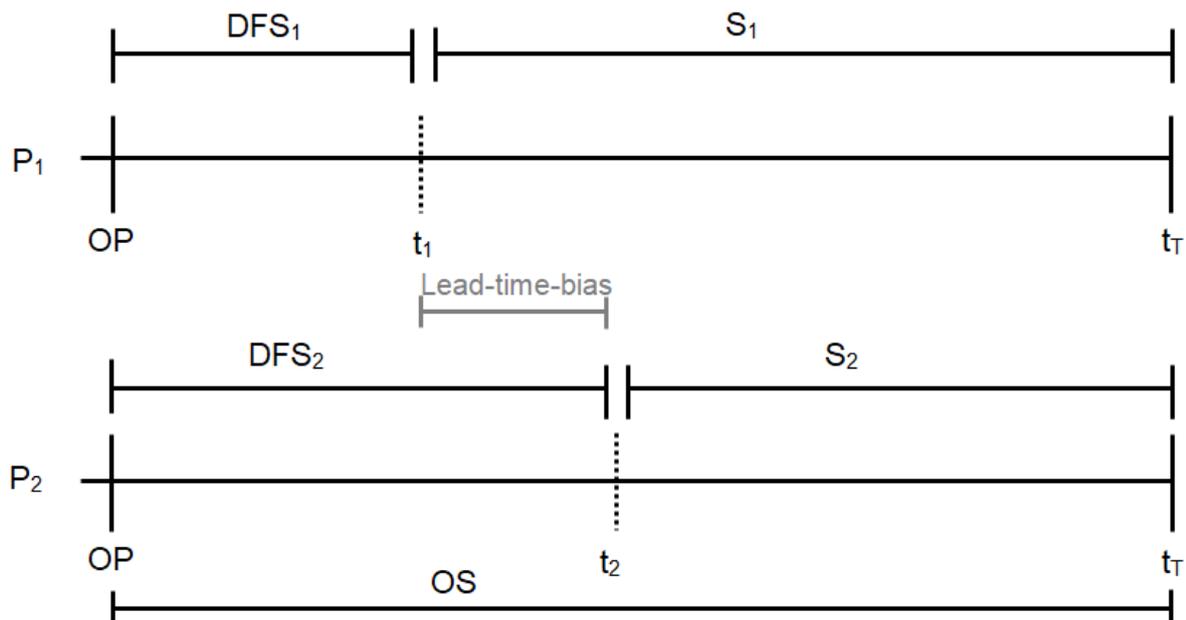


Abbildung 4-1: *Lead time bias* im Rahmen von Nachsorgeprogrammen. P₁ = Patient P₁; P₂ = Patient P₂; t₁ = Zeitpunkt, an dem das Rezidiv asymptomatisch ist und zufällig innerhalb des regulären Nachsorgeintervalls festgestellt wird; t₂ = Zeitpunkt, an dem das Rezidiv symptomatisch ist und außerhalb des regulären Nachsorgeintervalls festgestellt wird; t_T = Zeitpunkt Tod; S₁ = Überleben des Patienten P₁ ab dem Zeitpunkt des Rezidivs; S₂ = Überleben des Patienten P₂ ab dem Zeitpunkt des Rezidivs; DFS₁ = *Disease-free survival* = Krankheitsfreies Überleben des Patienten P₁ ab dem Datum der Operation bis zum Rezidiv; DFS₂ = *Disease-free survival* = Krankheitsfreies Überleben des Patienten P₂ ab dem Datum der Operation bis zum Rezidiv; OS = *Overall survival* = Gesamtüberleben ab dem Datum der Operation bis zum Tod

Verschiedene Studien beschrieben das Überleben ab dem Zeitpunkt des Rezidivs und unterliefen somit der Gefahr einer Verzerrung durch das *Lead time bias* (Furman et al. 2013). Da im Rahmen der vorliegenden Studie primär das Überleben ab dem Zeitpunkt der Operation - und nicht ab dem Zeitpunkt des Rezidivs - zwischen verschiedenen Patientengruppen (*Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt vs. Rezidiv nicht im regulären Nachsorgeintervall festgestellt*) verglichen wurde, bestand keine Gefahr der Verzerrung durch das *Lead time bias*. Zusätzlich ist anzumerken, dass das DFS von Patienten, deren Rezidiv innerhalb des regulären Nachsorgeintervalls festgestellt wurde, sogar länger war als das von Patienten, deren Rezidiv außerhalb des regulären Nachsorgeintervalls festgestellt wurde, wenngleich der Unterschied nicht statistisch signifikant war. Analog zu Ergebnissen von Osterman et al. (2018) sprach dies ebenfalls gegen eine Verzerrung der Ergebnisse durch das *Lead time bias*.

Kritisch ist anzumerken, dass sich zwar durch die Differenz von OS (Gesamtüberleben ab dem Datum der Operation bis zum Tod) und DFS (krankheitsfreies Überleben ab dem Datum der Operation bis zum Rezidiv) indirekt auf das Überleben der Patienten vom Zeitpunkt des Rezidivs bis zum Tod rückschließen lässt. Einen direkten Vergleich der Überlebenszeiten ab dem Zeitpunkt des Rezidivs bis zum Tod zwischen den Patientengruppen (*Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt* vs. *Rezidiv nicht im regulären Nachsorgeintervall festgestellt*) mittels univariater Analyse und Kaplan-Meier-Methode haben wir jedoch bewusst nicht durchgeführt. Analog dazu unterblieb auch ein Vergleich der Überlebenszeiten ab dem Zeitpunkt des Rezidivs bis zum Tod zwischen den Patientengruppen, deren Rezidiv auf unterschiedliche Art (*Art der Rezidivfeststellung-Bildgebung / biochemisch* vs. *Art der Rezidivfeststellung-klinisch*) festgestellt wurde.

Um eine statistische Verzerrung von Studienergebnissen durch *Length time bias* und *Lead time bias* zu vermeiden ist ein randomisiert-kontrollierter Studienaufbau notwendig (Kramer und Crowell 2009). Ein solches Studiendesign lag in der vorliegenden monozentrischen Studie jedoch nicht vor, was sicher eine relevante methodische Limitation darstellt.

Prognostische Aussagekraft des Zeitpunkts der Rezidivfeststellung bezogen auf die Nachsorge

Patienten unseres Kollektivs, deren Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall entdeckt wurde, wiesen ein signifikant besseres OS im Log-Rank-Test auf. Ein Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit der Literatur ist jedoch erschwert. Vorliegende Studien untersuchten häufig, inwiefern sich Patienten mit asymptomatischen und symptomatischen Rezidiven hinsichtlich ihres Überlebens unterscheiden (Nordby et al. 2013; Tzeng et al. 2013; Tzeng et al. 2012). Studien, die analog zu unserer Studie das Überleben von Patienten, deren Rezidiv innerhalb beziehungsweise außerhalb des regulären Nachsorgeintervalls festgestellt wurde, vergleichen, liegen zum aktuellen Zeitpunkt jedoch nicht vor.

Ein möglicher Grund für das signifikant längere OS von Patienten, deren Rezidive innerhalb des regulären Nachsorgeintervalls festgestellt wurden, könnte eine ungleichmäßige Verteilung von Patientencharakteristika zwischen den Subgruppen

sein (Kruger et al. 2020). Nordby et al. (2013) und Tzeng et al. (2012) verglichen in diesem Zusammenhang die Patientencharakteristika zwischen Patienten mit asymptomatischen und symptomatischen Rezidiven, um eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleichmäßige Verteilung von Patientencharakteristika zu entdecken. Bei Ersteren zeigte sich dabei lediglich der Ort des Rezidivs als signifikant verschieden zwischen den beiden Subgruppen (Nordby et al. 2013), bei Tzeng et al. (2012) kam der *ECOG-Performance Status* ($p < 0,001$) noch hinzu. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde ein explorativer Vergleich von Patientencharakteristika nicht durchgeführt. Dadurch konnte nicht ausgeschlossen werden, dass der Unterschied im OS zwischen den beiden Gruppen durch Imbalancen verschiedener Charakteristika zustande kam, was ein weiterer limitierender Faktor der vorliegenden Studie ist.

Abschließend lässt sich zusammenfassen: Patienten unseres Patientenkollektivs erhielten in regelmäßigen 3-Monatsintervallen eine Tumornachsorge. Hierbei wiesen Patienten mit im regulären Nachsorgeintervall entdeckten Rezidiven in der univariaten COX-Regressionsanalyse ein geringeres *Hazard* für den Tod auf und ihr OS im Log-Rank-Test war statistisch signifikant besser. Es bleibt unklar, ob regelmäßige Nachsorge einen Überlebensvorteil mit sich bringt oder ob die Erklärung in der Tumorbiologie liegt.

Prognostische Aussagekraft der Art der Rezidivfeststellung

Patienten, deren Rezidiv mittels Bildgebung oder biochemisch festgestellt wurde, zeigten in COX-Regressionsanalysen ein signifikant geringeres *Hazard* für den Tod oder den Progress als Patienten, deren Rezidiv klinisch festgestellt wurde. Ebenfalls wies erstere Gruppe statistisch signifikante p -Werte im Log-Rank-Test für das OS und PFS auf.

Prognostische Aussagekraft der Bildgebung in der Tumornachsorge

Für Tumorentitäten wie beispielsweise das diffus großzellige B-Zell-Lymphom zeigte sich in bisher durchgeführten Studien ein geringer Nutzen bildgebender Nachsorge: Thompson et al. (2014) untersuchten anhand zwei großer Kohorten aus den Vereinigten Staaten von Amerika und Frankreich den Nutzen bildgebender Nachsorge bei Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom. Eine Mehrheit der Rezidive

wurde außerhalb der geplanten Nachsorgeuntersuchungen festgestellt und nur in 1,6% der Fälle konnte ein Rezidiv mittels Bildgebung noch vor dem Auftreten klinischer Symptome entdeckt werden (Thompson et al. 2014). Andere Studien zeigten, dass Rezidive aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome, die mittels Bildgebung festgestellt wurden, nicht mit einem besseren Überleben assoziiert waren (Goldschmidt et al. 2011).

Im Rahmen der Tumornachsorge bei reseziertem Pankreaskarzinom werden häufig auch bildgebende Verfahren eingesetzt (Elmi et al. 2017; Sheffield et al. 2012; Witkowski et al. 2012). In der vorliegenden Arbeit wurde die Tumornachsorge ebenfalls unter anderem mittels Bildgebung durchgeführt.

Die Rolle regelmäßiger bildgebender Nachsorge bei Pankreaskarzinomen wird in der Literatur kontrovers dargestellt (Elmi et al. 2017; Witkowski et al. 2012). Elmi et al. (2017) verglichen in ihrer Studie das Überleben von Patienten, die im Rahmen ihrer Nachsorge alle drei bis vier Monate eine Bildgebung erhielten mit dem Überleben von Patienten, deren Nachsorge nur aus regelmäßigen körperlichen Untersuchungen und CA 19-9-Bestimmungen bestand. Hierbei zeigte sich die Nachsorge mittels Bildgebung als statistisch signifikant mit einem längeren Überleben assoziiert. Zu einem gegenteiligen Ergebnis kamen Witkowski et al. (2012): Unter den 10% der am längsten überlebenden Patienten ließ sich kein signifikanter Überlebensvorteil derjenigen Patienten feststellen, die eine jährliche Bildgebung erhielten.

Ein direkter Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit mit der Literatur von Elmi et al. (2017) und Witkowski et al. (2012) fällt schwer, da in der vorliegenden Arbeit bei allen Patienten bildgebende und biochemische Nachsorge als kombinierte Variable untersucht wurde.

Vergleich verschiedener Arten der Tumornachsorge bezüglich ihrer prognostischen Aussagekraft

Abschließend lässt sich festhalten, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit Hinweise dafür lieferten, dass mittels Bildgebung oder biochemisch festgestellte Rezidive mit einem besseren Überleben assoziiert waren als klinisch festgestellte Rezidive. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch die sehr ungleichmäßige Gruppengröße zwischen den zu vergleichenden Gruppen zu beachten (99 vs. 4

Patienten), was eine wichtige Limitation darstellte. Ebenfalls limitierend war, dass in der vorliegenden Studie nur der Vergleich zwischen bildgebend / biochemisch festgestelltem Rezidiv vs. klinisch festgestelltem Rezidiv durchgeführt wurde. Ein direkter Vergleich der prognostischen Aussagekraft zwischen den verschiedenen Arten der Rezidiventdeckung (Bildgebung vs. Biochemie vs. klinisch festgestelltes Rezidiv) unterblieb. Es konnte demnach keine Aussage bezüglich der Überlegenheit einzelner Nachsorgearten getroffen werden.

Abschließende Beurteilung der prognostischen Aussagekraft des Zeitpunkts und der Art der Rezidivfeststellung

Die Ergebnisse unserer Studie legen nahe, dass Rezidive, die während der regulären Nachsorge oder mittels bildgebender Verfahren oder Tumormarkerbestimmung entdeckt wurden, mit einer günstigen Prognose assoziiert sein könnten. Dies spricht eher für strukturierte Nachsorgeprogramme, anhand unserer Studie lässt sich jedoch keine Aussage über den tatsächlichen Nutzen dieser treffen. Hierfür wären randomisiert-kontrollierte prospektive Studien notwendig. Diese sollten nach Fallzahlplanung mit einer ausreichenden Anzahl an Patienten multizentrisch durchgeführt werden (Abdel-Rahman et al. 2018; De Santis und Steiniger 2014). Dabei sollten bezüglich Zeitpunkt, Häufigkeit und Art verschiedene Nachsorgeprogramme prospektiv und randomisiert-kontrolliert verglichen werden (Castellanos und Merchant 2014; Daamen et al. 2018; Elmi et al. 2017; Groot et al. 2018a; Tzeng et al. 2012). Ob solch eine Studie in Deutschland überhaupt jemals umsetzbar wäre und Patienten auch bereit wäre sich hierfür randomisieren zu lassen darf jedoch sicher kritisch hinterfragt werden.

In jedem Fall erfüllen Nachsorgeuntersuchungen noch weitere Funktionen: So können durch Nachsorge die körperliche Regeneration verbessert (Becker et al. 2012) und postoperative Komplikationen vermieden werden (Seufferlein et al. 2013; Tjaden et al. 2016).

4.1.2 Fragestellung Einfluss der Zeit bis zur Einleitung der palliativen Erstlinientherapie auf das Überleben

4.1.2.1 Charakteristika und Überlebenszeiten der Patienten mit palliativer Therapie

Bezüglich der Patientencharakteristika stellten die in die Berechnungen zum OS und PFS eingehenden Patienten im Vergleich mit Literaturangaben ein repräsentatives Kollektiv dar (Abdel-Rahman et al. 2018; Lee et al. 2019; Suzuki et al. 2019).

Bezüglich des Überlebens zeigten Patienten unseres Kollektivs ein medianes Überleben von 10,6 Monaten ab der ersten palliativen Bildgebung, was somit in etwa dem in der Literatur angegebenen Überleben von Patienten in gutem Allgemeinzustand unter einer Kombinationschemotherapie entspricht (Conroy et al. 2011; Von Hoff et al. 2013).

4.1.2.2 Zeit bis zur Einleitung der palliativen Erstlinientherapie

Die mediane TTI des Patientenkollektivs betrug 29 Tage. Sie lag damit über dem vor Durchführung der Studie angenommenem *cut-off* von 21 Tagen, der die Stichprobe in Patienten mit kurzer und mit langer Zeit bis zur Therapieeinleitung unterteilen sollte.

Auch andere Studien untersuchten den Einfluss der Therapieverzögerung bei Patienten mit Pankreaskarzinom (Abdel-Rahman et al. 2018; Jooste et al. 2016; Lee et al. 2019; Suzuki et al. 2019). Jooste et al. (2016) berechneten ebenfalls eine mediane Verzögerungszeit von 29 Tagen, allerdings wurde die *treatment delay* als Zeit zwischen dem erstmaligen Aufsuchen eines Arztes und dem Behandlungsbeginn definiert und wich damit von der Definition der TTI in der vorliegenden Studie ab. Des Weiteren wurden Therapieverzögerungen für Patienten mit und ohne Metastasen berechnet und damit Krankheitsstadien nicht voneinander getrennt untersucht (Jooste et al. 2016). In anderen Studien zeigte sich bei der Subgruppe nicht resektabler Pankreaskarzinome eine kürzere Therapieverzögerung (Abdel-Rahman et al. 2018; Suzuki et al. 2019). Im Median betrug die Zeit zwischen dem ersten Arztbesuch und dem Beginn einer Therapie 17 Tage (Abdel-Rahman et al. 2018) beziehungsweise zwischen Diagnose und Behandlungsbeginn 17,5 Tage (Suzuki et al. 2019). Allerdings wurde die Therapieverzögerung ab der histologischen Diagnosesicherung berechnet (Suzuki et al. 2019) und unterschied sich damit ebenfalls von der vorliegenden Studie, in welcher der Einfluss der Therapieverzögerung ab einem früheren Zeitpunkt, nämlich

der ersten Bildgebung, bei der ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom festgestellt wurde, berechnet wurde. In der jüngst veröffentlichten Studie von Lee et al. (2019) lag die mediane Verzögerungszeit bei nur 14 Tagen, allerdings wurde diese ebenfalls ab dem Zeitpunkt der Diagnosesicherung berechnet.

4.1.2.3 Verzögerungsgründe

Der Anteil der Patienten, die eine TTI > 21 Tage aufwiesen, lag bei 66,3%. Dieser relativ hohe Anteil an Patienten mit einer verlängerten Zeit bis zur Therapieeinleitung könnte auf die hier angewendete strikte Definition der TTI zurückzuführen sein. Abdel-Rahman et al. (2018) wählten diese mit 14 Tagen noch strikter, während im *UK National Health Service Cancer Plan* ein Zeitraum von einem Monat empfohlen wird, der zwischen Diagnose und Therapieeinleitung bei Tumorerkrankungen im Allgemeinen nicht überschritten werden sollte (Bilimoria et al. 2011; Department of Health 2000).

Zumeist war für eine TTI > 21 Tage kein spezifischer Grund erkennbar. Weitere zeitliche Verzögerungen kamen vor allem durch eine mehrmals notwendige Punktion sowie das Einholen einer Zweitmeinung zustande.

In einer Studie von Khorana et al. (2019) erwies sich der sogenannte *transfer of care* als statistisch signifikanter Prädiktor für eine verlängerte TTI bei Patienten mit potentiell kurablem Pankreaskarzinom ($p < 0,001$). Unter *transfer of care* wird die Tatsache verstanden, dass Diagnostik und Therapie nicht in derselben Einrichtung durchgeführt wurden (Khorana et al. 2019). Somit kann der *transfer of care* im weitesten Sinne als das Einholen einer Zweitmeinung und Behandlung an einem anderen Krankenhaus verstanden und als Grund für eine verlängerte TTI aufgefasst werden.

Neben dem *transfer of care* war auch eine Behandlung am Universitätsklinikum oder einem spezialisierten Zentrum mit einer verlängerten TTI assoziiert - sowohl bei Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom ($p < 0,001$; (Khorana et al. 2019)) als auch bei anderen Tumorentitäten ($p < 0,0001$; (Murphy et al. 2015)). Krankenhäuser mit größeren Fallzahlen wiesen bei Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom ebenfalls eine längere Therapieverzögerung auf (Yun et al. 2012).

Weitere Studien, die die Ursachen von Therapieverzögerungen untersuchten, wurden vor allem an Kollektiven mit potentiell kurablen Pankreaskarzinomen durchgeführt (Amr et al. 2016; McLean et al. 2013; Wu et al. 2014). Neben der Notwendigkeit

anderer therapeutischer Maßnahmen wie beispielsweise dem Legen einer biliären Drainage vor der eigentlichen Therapie (Amr et al. 2016; Roque et al. 2015) wurde auch die Schwierigkeit einen Operationstermin zu finden als Grund für eine verlängerte TTI angeführt (McLean et al. 2013).

4.1.2.4 Prognostische Aussagekraft der Zeit bis zur Einleitung der palliativen Erstlinientherapie

Interessanterweise zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im OS und PFS zwischen Patienten mit unterschiedlicher TTI. Hierbei spielte es auch keine Rolle, ob für den *cut-off* der TTI der Median oder die 75. beziehungsweise 90. Perzentile gewählt wurde. Bisher existieren drei weitere Studien, in welchen ebenfalls der Einfluss der Therapieverzögerung auf das Überleben bei Patienten mit Pankreaskarzinom untersucht wurde (Abdel-Rahman et al. 2018; Jooste et al. 2016; Suzuki et al. 2019). Abdel-Rahman et al. (2018) zeigten in einem multivariaten COX-Regressionsmodell, dass weder die Zeit zwischen Überweisung und Arztbesuch noch die Zeit zwischen Arztbesuch und Behandlungsbeginn mit dem Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom korrelierte. Auch das Intervall zwischen erstmaligem Nachweis und endgültiger Diagnose beziehungsweise zwischen Diagnose und Behandlungsbeginn beeinflusste die Prognose von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom nicht (Suzuki et al. 2019). Jooste et al. (2016) ermittelten das Ausmaß der Verzögerung zwischen dem Auftreten von Symptomen bis zum Aufsuchen eines Arztes einerseits und das Ausmaß der Verzögerung zwischen dem ersten Arztbesuch und Behandlungsbeginn andererseits. Außerdem untersuchten sie den Zusammenhang zwischen diesen Verzögerungen und dem Überleben: Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Parameter der Gesamtverzögerung und der Prognose (Jooste et al. 2016). Pitter et al. (2018) wiesen auf einige methodische Limitationen der Studie von Jooste et al. (2016) hin. Sie kritisierten die kategoriale Auswertung der TTI trotz ihrer Erhebung als kontinuierliche Variable, ohne dass hierfür eine Erklärung angegeben wurde und empfahlen, die TTI als kontinuierlichen Parameter zu analysieren (Pitter et al. 2018). Alternativ sei auch eine kategoriale Auswertung möglich, jedoch mit mehreren *cut-offs* beispielsweise den Quintilen der TTI (Pitter et al. 2018). Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Studie mehrere *cut-offs* gewählt (Median, sowie 75.

und 90. Perzentile). Eine zusätzliche Auswertung der TTI als kontinuierliche Variable wurde jedoch auch in der vorliegenden Studie nicht vorgenommen, was als Limitation angeführt werden kann. Die von Pitter et al. (2018) angeführte Kritik, dass bei Jooste et al. (2016) nur ein einziger *cut-off* verwendet wurde, trifft auch auf die Studien von Abdel-Rahman et al. (2018) und Suzuki et al. (2019) zu.

Des Weiteren wurde darauf hingewiesen, dass nur von der TTI unabhängige Kovariaten in ein multivariates COX-Regressionsmodell integriert werden sollten, welches den Einfluss der Therapieverzögerung auf das Überleben untersuchte (Pitter et al. 2018). Da das Stadium einen möglichen *Confounder* darstelle, sollten nur Patienten eines Stadiums eingeschlossen werden (Pitter et al. 2018).

Aus diesem Grund wurden Untersuchungen im Rahmen dieser Studie nur an Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom durchgeführt. Dennoch konnte kein Einfluss der TTI auf das OS oder PFS festgestellt werden.

Waiting time paradox, Guarantee-time bias und explorative Subgruppenanalyse

Studien zur Untersuchung des Einflusses der Therapieverzögerung auf das Überleben laufen Gefahr, dem *Waiting time paradox* zu unterliegen (Kruger et al. 2020). Dieses wurde erstmals bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom beschrieben (Crawford et al. 2002): Patientinnen mit der kürzesten Therapieverzögerung wiesen die geringste Überlebenschancen auf (Crawford et al. 2002). Eine mögliche Erklärung für diesen kontraintuitiven Zusammenhang sahen die Autoren in dem Zusammenspiel von Krankheitsstadium, Therapieverzögerung und Überleben (Crawford et al. 2002). So wird vermutet, dass bei schnellwachsenden Tumoren früher eine Therapie eingeleitet wird, die Aggressivität der Tumore jedoch zu einem schlechteren Überleben führt (Neal 2009; Rupassara et al. 2006). Das bessere Überleben von Patienten mit längerer Therapieverzögerung konnte somit durch die weniger aggressive Tumorbilogie ihrer Tumore erklärt werden (Rupassara et al. 2006). Dies wird als *Waiting time paradox* bezeichnet.

Neal (2009) geht davon aus, dass der Effekt des *Waiting time paradox* auch bei anderen Tumoren existiert. Tatsächlich ist dieser auch für Patienten mit Glioblastomen und kolorektalen Karzinomen beschrieben (Aggarwal et al. 2015; Rupassara et al. 2006). Auch für das metastasierte duktales Adenokarzinom des Pankreas zeigte sich im Rahmen einer Studie, die die Anwendung verschiedener Chemotherapieregime in

verschiedenen europäischen Staaten untersuchte und Überlebenszeiten verglich, in einer univariaten Analyse ein verbessertes Überleben bei Patienten mit längerer Therapieverzögerung ($p = 0,04$, (Javed et al. 2019)). Für die multivariate Analyse traf dieses Ergebnis nicht zu (Javed et al. 2019). Damit besteht auch bei Studien zum fortgeschrittenen Pankreaskarzinom die Gefahr des *Waiting time paradox* (Kruger et al. 2020).

Als mögliche Erklärung für die in der vorliegenden Arbeit gewonnene Erkenntnis, dass die Zeit bis zur Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie keinen Einfluss auf das Überleben zeigte, kann auch hier die Tumorbilogie der Pankreaskarzinome angeführt werden: McLean et al. (2013) vermuteten, dass eine aggressive Tumorbilogie der Pankreaskarzinome mit daraus resultierendem aggressivem Wachstum einen sehr starken Einfluss auf das Überleben hatte und somit mögliche Effekte der Zeit bis zur Operation zunichtemachte. Auch in Studien, welche den Einfluss der Zeit bis zur adjuvanten Therapie untersuchten, wurde die Tumorbilogie als mögliche Ursache dafür angeführt, dass kein Einfluss der Therapieverzögerung auf das Überleben nachgewiesen werden konnte (Saeed et al. 2016). Möglicherweise spielt also die Zeit bis zur Therapieeinleitung bei weniger aggressiven und chronischer verlaufenden Tumorerkrankungen eine wichtigere Rolle als beim hochaggressiven Pankreaskarzinom (Abdel-Rahman et al. 2018).

Neben dem oben angeführten Tumorstadium (Crawford et al. 2002) und der Tumorbilogie (Aggarwal et al. 2015; Rupassara et al. 2006)) als Erklärung für das *Waiting time paradox* könnte auch die Tumorlast und körperliche Beeinträchtigung eine Rolle spielen (Kruger et al. 2020). Je höher und stärker diese ausgeprägt sind, desto früher wird möglicherweise durch Ärzte eine Therapie eingeleitet (Kruger et al. 2020). In der Korrelationsanalyse von *log CA 19-9 vor palliativer Erstlinientherapie* und TTI ergaben sich jedoch keine Hinweise auf eine statistische signifikante Verzerrung dieser Art.

Aufgrund der Durchführung der Berechnungen unter Verwendung einer *Landmark*-Analyse (zur *Landmark*-Analyse siehe Kapitel 2.3.3.2) konnten auch statistische Verzerrungen durch das *Guarantee-time bias* nahezu ausgeschlossen werden.

Um abschließend eine Verzerrung durch ungleichmäßige Verteilung von Patientencharakteristika zwischen den Subgruppen mit einer TTI ≤ 60 Tagen und TTI > 60 Tagen zu identifizieren, wurde eine explorative Subgruppenanalyse durchgeführt, in welcher die beiden Gruppen mittels Chi-Quadrat-Test verglichen wurden. Dabei fiel zum einen auf, dass Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zum Zeitpunkt der Erstdiagnose statistisch signifikant häufiger eine TTI > 60 Tage aufwiesen als Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom. Zum anderen konnte eine palliative Therapie bei Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom zum Zeitpunkt der Erstdiagnose signifikant schneller begonnen werden als bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Pankreaskarzinom aufwiesen. Grund hierfür ist womöglich, dass eine erneute Biopsie und histologische Diagnosesicherung bei Auftreten eines Rezidivs aktuell nicht empfohlen wird (Kruger et al. 2020).

Unter Kontrolle für *Guarantee-time bias* und *Waiting time paradox* mittels *Landmark-Analyse* und *Spearman-Korrelationsanalyse* konnte kein Einfluss einer verlängerten TTI auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom nachgewiesen werden. Die TTI erwies sich somit nicht als unabhängiger Prädiktor des Überlebens. Damit entsprachen die Ergebnisse unserer Berechnungen im Wesentlichen denen der oben erwähnten Studien (Abdel-Rahman et al. 2018; Jooste et al. 2016; Lee et al. 2019; Suzuki et al. 2019).

Mögliche prognostische Aussagekraft der Zeit bis zur Einleitung der palliativen Erstlinientherapie in Abhängigkeit von Fallzahlen und Spezialisierung der behandelnden Einrichtung

In einer Studie von Yun et al. (2012) wurde der Zusammenhang von TTI und Fallzahlen und der entsprechende Einfluss auf das Überleben bei Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom untersucht: Zum einen war die Therapieverzögerung in Krankenhäusern mit größeren Fallzahlen länger (Yun et al. 2012). Zum anderen zeigte sich aber, dass in Krankenhäusern mit hohen Fallzahlen eine Therapieverzögerung von mehr als einem Monat nicht zu einem schlechteren Überleben führte, während dies in Krankenhäusern mit einer geringeren Anzahl an Patientenfällen nicht der Fall war (Yun et al. 2012). Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um Berechnungen im Rahmen einer monozentrischen Studie handelte blieb unklar, ob sich die TTI und das

Überleben zwischen Krankenhäusern mit hohen und niedrigeren Fallzahlen speziell bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unterscheiden (Kruger et al. 2020).

Auch lassen sich aufgrund des Designs die Ergebnisse nur auf Patienten übertragen, die in hoch spezialisierten Krebszentren behandelt werden (Kruger et al. 2020). In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom im Allgemeinen in großen und spezialisierten Krebszentren besser ist, da sie schneller und zuverlässiger eine Therapie erhalten (Faluyi et al. 2017). Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom sollten daher unabhängig von möglichen Therapieverzögerungen an spezialisierte Einrichtungen überwiesen und dort behandelt werden (Kruger et al. 2020).

4.1.2.5 Implikationen für die Klinik und Empfehlungen für zukünftige Forschung - Fragestellung Einfluss der Zeit bis zur Einleitung der palliativen Erstlinientherapie auf das Überleben

Ähnlich wie auch in anderen Studien (Abdel-Rahman et al. 2018; Jooste et al. 2016; Suzuki et al. 2019) konnte in der vorliegenden Studie keine Assoziation der TTI mit dem progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom festgestellt werden.

Unter Berücksichtigung der oben angeführten Limitationen können aus diesen Ergebnissen wichtige Erkenntnisse für den klinischen Alltag in der Therapie fortgeschrittener Pankreaskarzinome an spezialisierten Krebszentren gewonnen werden (Kruger et al. 2020). Hierbei müssen jedoch zusätzlich auch Erkenntnisse aus anderen Studien berücksichtigt werden: bei bestimmten Patientensubgruppen führt eine kurze TTI zu einem besseren Überleben (Haeno et al. 2012; Lee et al. 2019) und auch zu einer Stabilisierung der Lebensqualität (Zabernigg et al. 2012). Bei Vorliegen einer Cholestase beispielsweise ist vor palliativer Therapieeinleitung jedoch zunächst eine adäquate Drainage notwendig, sodass hier eine Therapieverzögerung in Kauf genommen werden sollte, da andernfalls die Gefahr einer erhöhten Chemotherapie-assoziierten Toxizität besteht (Lee et al. 2019).

Schlussendlich bleibt eine zeitnahe Behandlung der Patienten weiterhin wichtig, Verzögerungen in der Therapieeinleitung können jedoch - da ein nachteiliger Einfluss

einer verlängerten TTI auf das Überleben in der vorliegenden Studie nicht nachweisbar war - unter bestimmten Umständen gegebenenfalls in Kauf genommen werden (Kruger et al. 2020). Zu diesen gehören beispielsweise der Einschluss von Patienten in klinische Studien, die Überweisung an spezialisierte Krebszentren oder die Notwendigkeit einer Biopsiegewinnung (Kruger et al. 2020). Insbesondere beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom kann es technisch schwierig sein eine solche zu gewinnen, sodass Wiederholungen zum Erhalt einer zytologischen und histologischen Diagnosesicherung und zukünftig wahrscheinlich auch für molekulare Analysen notwendig werden können (Kruger et al. 2020). Auch der Einschluss von Patienten in klinische Studien kann mit einer verlängerten TTI einhergehen, wenn beispielsweise Voruntersuchungen und eine Bestimmung von Biomarkern im Vorhinein notwendig sind (Kruger et al. 2020). Im Rahmen von Aufklärungsgesprächen bezüglich Probiopsien oder Einschluss in klinische Studien könnten die gewonnenen Erkenntnisse unserer Studie somit hilfreich sein, da sie Anhaltspunkte dafür liefern, dass eine gewisse Therapieverzögerung akzeptabel ist und nicht zwangsläufig zu einer (deutlichen) Verschlechterung des OS und PFS führt (Kruger et al. 2020).

Zukünftige Studien zum Einfluss der TTI auf das Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinomen sollten insbesondere unter Berücksichtigung der methodischen Limitationen dieser Studie durchgeführt werden. Ein größerer Stichprobenumfang, bestenfalls mit einer vorangegangenen Fallzahlplanung sowie ein multizentrisches, prospektiv-beobachtendes Studiendesign würden zu einer größeren Repräsentativität der Ergebnisse (Abdel-Rahman et al. 2018; De Santis und Steiniger 2014) führen, wodurch sich zuverlässigere Aussagen treffen ließen (De Santis und Steiniger 2014; McLean et al. 2013). Wichtig wäre es außerdem, in zukünftigen Studien weitere Subgruppenanalysen durchzuführen. Dadurch könnten Erkenntnisse darüber gewonnen werden, ob einzelne Patientengruppen möglicherweise stärker von einem schnellen Therapiebeginn profitieren als andere.

4.2 Limitationen

Neben den bereits erwähnten Limitationen dieser Arbeit liegen einige weitere Limitationen vor. Als einer der wichtigsten Kritikpunkte muss das retrospektive Design der Studie mit der damit verbundenen Gefahr des *selection bias* angeführt werden

(Abdel-Rahman et al. 2018; Lee et al. 2019; Sanjeevi et al. 2016). Unter *selection bias* versteht man eine Verzerrung der Stichprobe, welche durch eine fehlerhafte Auswahl an Studienteilnehmern zustande kommt oder aber durch andere Aspekte, die die Bereitschaft zur Teilnahme an Studien beeinflussen (Tripepi et al. 2010). Dies führt möglicherweise zu einer eingeschränkten Repräsentativität der untersuchten Patienten und dadurch auch zu einer eingeschränkte Repräsentativität und Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf andere Patienten (Munafo et al. 2018). Randomisiert-kontrollierte Studien können dieses *bias* vermeiden (Kabisch et al. 2011). Da im Rahmen dieser Studie keine Randomisierung und experimentelle Kontrolle erfolgte, besteht die Gefahr, dass die Ergebnisse dem *selection bias* unterlagen. Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie stellte das monozentrische Studiendesign dar (Kruger et al. 2020). Dieses geht in der Regel mit einer relativen Homogenität an Patienten einher, wodurch die aktuellen Ergebnisse wiederum nur bedingt repräsentativ und auf die Gesamtheit aller Patienten übertragbar sind (De Santis und Steiniger 2014). Zudem war die Anzahl an eingeschlossenen Patienten relativ gering (Kruger et al. 2020). Bei geringer Fallzahl besteht zum einen die Gefahr besteht, dass kleinere Unterschiede zwischen zwei Patientengruppen nicht statistisch signifikant nachweisbar sind (De Santis und Steiniger 2014; McLean et al. 2013). Zum anderen führt ein geringer Stichprobenumfang ebenfalls zu reduzierter Repräsentativität der Studienergebnisse (Abdel-Rahman et al. 2018), weshalb eine Fallzahlplanung empfohlen wird (Rohrig et al. 2010), was als weitere methodische Limitation angeführt werden kann. Des Weiteren besteht immer auch die Gefahr von Verzerrungen bedingt durch Störfaktoren (Abdel-Rahman et al. 2018). Zwar wurde auch im Rahmen der vorliegenden Studie durch multivariate COX-Regressionsanalyse für mögliche Störfaktoren kontrolliert. Verzerrungen durch Störfaktoren, für die nicht kontrolliert wurde, sind jedoch nicht auszuschließen.

Abschließend ist anzumerken, dass im Rahmen der vorliegenden Studie die Datensammlung über einen langen Zeitraum (2002 - 2017) erfolgte. Dies ermöglichte zwar einerseits den Einschluss vieler Patienten in die Studie, andererseits kann der Einfluss möglicher über die Jahre aufgetretener Änderungen in Diagnostik und Therapie von Patienten mit Pankreaskarzinom nicht überprüft werden.

5 Zusammenfassung

Grundlage der Datenauswertung dieser Arbeit bildeten zwei unterschiedliche Patientenkohorten. Einerseits handelte es sich um eine Kohorte, welche im Rahmen der Doktorarbeit von Herrn PD Dr. Michael Haas erstmalig erstellt worden war (Haas 2011). Daneben wurden Patientendaten aus der prospektiven Registerstudie „Der Informative Patient“ erhoben und ausgewertet. Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien gingen 356 Patienten in die Analysen ein.

Insgesamt zeigten 125 Patienten unseres Kollektives zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein resektables Pankreaskarzinom und erhielten nach ihrer primären Therapie eine Nachsorge. Zunächst wurde untersucht, ob sich das Überleben von Patienten unterschied, deren Rezidiv im oder außerhalb des regulären Nachsorgeintervalls festgestellt wurde. Im univariaten COX-Regressionsmodell und dem Log-Rank-Test zeigten Patienten, deren Rezidiv innerhalb des regulären Nachsorgeintervalls festgestellt wurde, ein signifikant besseres OS (ab dem Datum der Operation) als Patienten, deren Rezidiv außerhalb des regulären Nachsorgeintervalls festgestellt wurde. Im multivariaten COX-Regressionsmodell zeigte sich keine statistische Signifikanz, wenngleich sich ein Trend zugunsten der Patienten feststellen ließ, deren Rezidiv innerhalb des regulären Nachsorgeintervalls festgestellt wurde. Des Weiteren wurde untersucht, inwiefern sich Überlebenszeiten zwischen Patienten mit klinischem Rezidiv und Patienten, bei denen das Rezidiv mittels Bildgebung oder Tumormarker (CA 19-9) festgestellt wurde, unterschieden.

Ein klinisch festgestelltes Rezidiv war in der univariaten COX-Regressionsanalyse sowie im Log-Rank-Test mit einem signifikant schlechteren OS und PFS assoziiert. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch im multivariaten COX-Regressionsmodell, wobei hier bezüglich DFS und PFS nur ein Trend festzustellen war. Die Daten unserer Studie legen nahe, dass die Diagnose eines Rezidivs während der regulären Nachsorge mittels bildgebender Verfahren oder Tumormarkerbestimmung mit einer günstigen Prognose assoziiert sein könnte. Dies könnte für die Durchführung einer strukturierten Nachsorge sprechen, auch wenn anhand unsere Studie (schon allein aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe) keine definitive Aussage über den tatsächlichen Nutzen einer strukturierten Nachsorge möglich ist.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde untersucht, ob die *Zeit bis zur Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie* (TTI) mit der Prognose von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom korreliert. Die TTI war definiert als Zeitraum zwischen erstem bildgebenden Nachweis einer Pankreasraumforderung oder metastasensuspekten Läsionen und der Einleitung einer palliativen Chemotherapie. Bei einer TTI > 21 Tage wurden außerdem die Gründe der verlängerten TTI evaluiert. Diese waren zum Großteil unspezifisch oder auf eine mehrmals notwendige Punktion sowie das Einholen einer Zweitmeinung zurückzuführen. In unserem Patientenkollektiv betrug der Median der TTI 29 Tage, die 75. und 90. Perzentile lagen bei 43 beziehungsweise 60 Tagen. Zur Untersuchung der Korrelation von TTI und Prognose wurde das Überleben von Patienten unter- und oberhalb dieser drei *cut-offs* (Median, 75. und 90. Perzentile) verglichen. Unabhängig vom gewählten *cut-off* zeigte sich weder in uni- oder multivariaten COX-Regressionsanalysen noch im Log-Rank-Test ein Zusammenhang zwischen TTI und OS beziehungsweise PFS. Zur Verhinderung des *Guarantee-time bias* wurden die Berechnungen unter Verwendung einer *Landmark*-Analyse durchgeführt. Ebenso ergab sich nach Durchführung einer *Spearman*-Korrelationsanalyse kein Hinweis für eine Verzerrung der Ergebnisse durch das *Waiting time paradox*. Explorativ zeigte sich jedoch, dass in der Subgruppe der Patienten mit einer TTI ≥ 60 Tagen Patienten mit initial lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom überrepräsentiert sind. Zusammenfassend gilt, dass für die Behandlung fortgeschrittener Pankreaskarzinome grundsätzlich ein zeitnaher Therapiebeginn angestrebt werden sollte. Den Erkenntnissen der vorliegenden Arbeit entsprechend können jedoch unter bestimmten Umständen Therapieverzögerungen akzeptiert werden, da sich kein starker Einfluss der TTI auf das OS und PFS nachweisen ließ. Dies ermöglicht im klinischen Alltag zeitlichen Spielraum und bietet dadurch die Möglichkeit, Patienten an spezialisierte Zentren zu überweisen, in Studien einzuschließen oder weitere notwendige Probeentnahmen durchzuführen. Kritisch zu bedenken in der Interpretation der Ergebnisse ist das monozentrische und retrospektive Studiendesign.

6 Literaturverzeichnis

- Abdel-Rahman O, Xu Y, Tang PA, Lee-Ying RM und Cheung WY (2018) A real-world, population-based study of patterns of referral, treatment, and outcomes for advanced pancreatic cancer. *Cancer Medicine*, 7 (12): 6385-6392.
- Aggarwal A, Herz N, Campbell P, Arkush L, Short S und Rees J (2015) Diagnostic delay and survival in high-grade gliomas - evidence of the 'waiting time paradox'? *British Journal of Neurosurgery*, 29 (4): 520-523.
- American Joint Committee on Cancer (2010) Exocrine and Endocrine Pancreas. In: Byrd DR, Compton CC, Edge SB, Fritz AG, Greene FL und Trotti A, Hrsg. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7. Aufl. New York: Springer, 241-246.
- Amr B, Shahtahmassebi G, Briggs CD, Bowles MJ, Aroori S und Stell DA (2016) Assessment of the effect of interval from presentation to surgery on outcome in patients with peri-ampullary malignancy. *HPB*, 18 (4): 354-359.
- Anderson JR, Cain KC und Gelber RD (1983) Analysis of survival by tumor response. *Journal of Clinical Oncology*, 1 (11): 710-719.
- Aune D, Greenwood DC, Chan DS, Vieira R, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Cade JE, Burley VJ und Norat T (2012) Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Annals of Oncology*, 23 (4): 843-852.
- Ballehaninna UK und Chamberlain RS (2012) The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 3 (2): 105-119.
- Becker K, Dörr W und Leiter-Stöppke U (2012) Krebsnachsorge: Viel Aufwand mit unklarem Nutzen? *Onkologie*, 35 (supplement 2): 8-12.
- Bilimoria KY, Ko CY, Tomlinson JS, Stewart AK, Talamonti MS, Hynes DL, Winchester DP und Bentrem DJ (2011) Wait times for cancer surgery in the United States: trends and predictors of delays. *Annals of Surgery*, 253 (4): 779-785.
- Burriss HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD und Von Hoff DD (1997) Improvements in survival and clinical benefit with

- gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 15 (6): 2403-2413.
- Castellanos JA und Merchant NB (2014) Intensity of follow-up after pancreatic cancer resection. *Annals of Surgical Oncology*, 21 (3): 747-751.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardiere C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Pere-Verge D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C und Ducreux M (2011) FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *The New England Journal of Medicine*, 364 (19): 1817-1825.
- Conroy T und Ducreux M (2019) Adjuvant treatment of pancreatic cancer. *Current Opinion in Oncology*, 31 (4): 346-353.
- Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, Chone L, Francois E, Artru P, Biagi JJ, Lecomte T, Assenat E, Faroux R, Ychou M, Volet J, Sauvanet A, Breysacher G, Di Fiore F, Cripps C, Kavan P, Texereau P, Bouhier-Leporrier K, Khemissa-Akouz F, Legoux JL, Juzyna B, Gourgou S, O'Callaghan CJ, Jouffroy-Zeller C, Rat P, Malka D, Castan F und Bachet JB (2018) FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 379 (25): 2395-2406.
- Crawford SC, Davis JA, Siddiqui NA, de Caestecker L, Gillis CR, Hole D und Penney G (2002) The waiting time paradox: population based retrospective study of treatment delay and survival of women with endometrial cancer in Scotland. *British Medical Journal*, 325 (7357): 196.
- Daamen LA, Groot VP, Heerkens HD, Intven MPW, van Santvoort HC und Molenaar IQ (2018) Systematic review on the role of serum tumor markers in the detection of recurrent pancreatic cancer. *HPB*, 20 (4): 297-304.
- De Santis M und Steiniger T (2014) Monozentrische Studie. In: Lenk C, Duttge G und Fangerau H, Hrsg. Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen. Heidelberg: Springer, 613-616.
- Department of Health (2000) The NHS Plan: A plan for investment a plan for reform [Internet]. Juli 2000 [zitiert am 25.07.2019]. URL: <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20121102184216/http://www.dh>.

gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/@ps/document
s/digitalasset/dh_118522.pdf.

- Diener MK, Knaebel HP, Heukaufers C, Antes G, Buchler MW und Seiler CM (2007) A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Annals of Surgery*, 245 (2): 187-200.
- Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goere D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T und Arnold D (2015) Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 26 (supplement 5): v56-v68.
- Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, Haglund C, Holubec VL, Klapdor R, Nicolini A, Topolcan O und Heinemann V (2010) Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. *Annals of Oncology*, 21 (3): 441-447.
- Elmi A, Murphy J, Hedgire S, McDermott S, Abtahi SM, Halpern E, Fernandez-Del Castillo C und Harisinghani M (2017) Post-Whipple imaging in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: association with overall survival: a multivariate analysis. *Abdominal Radiology*, 42 (8): 2101-2107.
- Faluyi OO, Connor JL, Chatterjee M, Ikin C, Wong H und Palmer DH (2017) Advanced pancreatic adenocarcinoma outcomes with transition from devolved to centralised care in a regional Cancer Centre. *British Journal of Cancer*, 116 (4): 424-431.
- Ferlay J, Partensky C und Bray F (2016) More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. *Acta Oncologica*, 55 (9-10): 1158-1160.
- Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernandez-delCastillo C und Warshaw AL (2006) Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 24 (18): 2897-2902.
- Furman MJ, Lambert LA, Sullivan ME und Whalen GF (2013) Rational follow-up after curative cancer resection. *Journal of Clinical Oncology*, 31 (9): 1130-1133.
- Giobbie-Hurder A, Gelber RD und Regan MM (2013) Challenges of guarantee-time bias. *Journal of Clinical Oncology*, 31 (23): 2963-2969.

- Glant JA, Waters JA, House MG, Zyromski NJ, Nakeeb A, Pitt HA, Lillemoe KD und Schmidt CM (2011) Does the interval from imaging to operation affect the rate of unanticipated metastasis encountered during operation for pancreatic adenocarcinoma? *Surgery*, 150 (4): 607-616.
- Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK, Linne T und Svensson C (1996) Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Annals of Oncology*, 7 (6): 593-600.
- Gobbi PG, Bergonzi M, Comelli M, Villano L, Pozzoli D, Vanoli A und Dionigi P (2013) The prognostic role of time to diagnosis and presenting symptoms in patients with pancreatic cancer. *Cancer Epidemiology*, 37 (2): 186-190.
- Goldschmidt N, Or O, Klein M, Savitsky B und Paltiel O (2011) The role of routine imaging procedures in the detection of relapse of patients with Hodgkin lymphoma and aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Annals of Hematology*, 90 (2): 165-171.
- Groot VP, Daamen LA, Hagendoorn J, Borel Rinkes IHM, van Santvoort HC und Molenaar IQ (2018a) Use of imaging during symptomatic follow-up after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of Surgical Research*, 221: 152-160.
- Groot VP, Rezaee N, Wu W, Cameron JL, Fishman EK, Hruban RH, Weiss MJ, Zheng L, Wolfgang CL und He J (2018b) Patterns, Timing, and Predictors of Recurrence Following Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Annals of Surgery*, 267 (5): 936-945.
- Haas M (2011) Der prognostische Stellenwert des Tumormarkers CA 19-9 und weiterer laborchemischer Parameter beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom (Dissertation, Medizinische Fakultät der LMU München). Abgerufen von https://edoc.ub.uni-muenchen.de/13747/1/Haas_Michael.pdf.
- Haas M, Heinemann V, Kullmann F, Laubender RP, Klose C, Bruns CJ, Holdenrieder S, Modest DP, Schulz C und Boeck S (2013) Prognostic value of CA 19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results from a multicenter, pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 139 (4): 681-689.

- Haeno H, Gonen M, Davis MB, Herman JM, Iacobuzio-Donahue CA und Michor F (2012) Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies. *Cell*, 148 (1-2): 362-375.
- Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Gluth A, Bergmann F, Strobel O, Büchler MW und Werner J (2011) Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Annals of Surgery*, 254 (2): 311-319.
- Heinemann V, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt D, Kettner E, Märten A, Winkelmann C, Klein S, Kojouharoff G, Gauler TC, von Weikersthal LF, Clemens MR, Geissler M, Greten TF, Hegewisch-Becker S, Rubanov O, Baake G, Höhler T, Ko YD, Jung A, Neugebauer S und Boeck S (2013) Gemcitabine plus erlotinib followed by capecitabine versus capecitabine plus erlotinib followed by gemcitabine in advanced pancreatic cancer: final results of a randomised phase 3 trial of the 'Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie' (AIO-PK0104). *Gut*, 62 (5): 751-759.
- Hess V, Glimelius B, Grawe P, Dietrich D, Bodoky G, Ruhstaller T, Bajetta E, Saletti P, Figer A, Scheithauer W und Herrmann R (2008) CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 9 (2): 132-138.
- Heye T, Zausig N, Klauss M, Singer R, Werner J, Richter GM, Kauczor HU und Grenacher L (2011) CT diagnosis of recurrence after pancreatic cancer: is there a pattern? *World Journal of Gastroenterology*, 17 (9): 1126-1134.
- Hruban RH, Canto MI, Goggins M, Schulick R und Klein AP (2010) Update on familial pancreatic cancer. *Advances in Surgery*, 44: 293-311.
- Humphris JL, Chang DK, Johns AL, Scarlett CJ, Pajic M, Jones MD, Colvin EK, Nagrial A, Chin VT, Chantrill LA, Samra JS, Gill AJ, Kench JG, Merrett ND, Das A, Musgrove EA, Sutherland RL und Biankin AV (2012) The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer. *Annals of Oncology*, 23 (7): 1713-1722.
- Javed MA, Beyer G, Le N, Vinci A, Wong H, Palmer D, Morgan RD, Lamarca A, Hubner RA, Valle JW, Alam S, Chowdhury S, Ma YT, Archibugi L, Capurso G, Maisonneuve P, Neesse A, Sund M, Schober M und Krug S (2019) Impact

- of intensified chemotherapy in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) in clinical routine in Europe. *Pancreatology*, 19 (1): 97-104.
- Jones S, Zhang X, Parsons DW, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Kamiyama H, Jimeno A, Hong SM, Fu B, Lin MT, Calhoun ES, Kamiyama M, Walter K, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Hartigan J, Smith DR, Hidalgo M, Leach SD, Klein AP, Jaffee EM, Goggins M, Maitra A, Iacobuzio-Donahue C, Eshleman JR, Kern SE, Hruban RH, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu VE und Kinzler KW (2008) Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science*, 321 (5897): 1801-1806.
- Jooste V, Dejardin O, Bouvier V, Arveux P, Maynadie M, Launoy G und Bouvier AM (2016) Pancreatic cancer: Wait times from presentation to treatment and survival in a population-based study. *International Journal of Cancer*, 139 (5): 1073-1080.
- Jung W, Jang JY, Kang MJ, Chang YR, Shin YC, Chang J und Kim SW (2016) The clinical usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) in follow-up of curatively resected pancreatic cancer patients. *HPB*, 18 (1): 57-64.
- Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M und Blettner M (2011) Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108 (39): 663-668.
- Kamisawa T, Wood LD, Itoi T und Takaori K (2016) Pancreatic cancer. *The Lancet*, 388 (10039): 73-85.
- Kaplan EL und Meier P (1958) Nonparametric estimation from incomplete observation. *Journal of the American Statistical Association*, 53 (282): 457-481.
- Keane MG, Horsfall L, Rait G und Pereira SP (2014) A case-control study comparing the incidence of early symptoms in pancreatic and biliary tract cancer. *BMJ Open*, 4 (11): e005720.
- Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, Mohile SG, Mumber M, Schulick R, Shapiro M, Urba S, Zeh HJ und Katz MH (2016) Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 34 (21): 2541-2556.

- Khorana AA, Tullio K, Elson P, Pennell NA, Grobmyer SR, Kalady MF, Raymond D, Abraham J, Klein EA, Walsh RM, Monteleone EE, Wei W, Hobbs B und Bolwell BJ (2019) Time to initial cancer treatment in the United States and association with survival over time: An observational study. *PLOS One*, 14 (3): e0213209.
- Kondo N, Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Sasaki H und Sueda T (2014) Elevated perioperative serum CA 19-9 levels are independent predictors of poor survival in patients with resectable cholangiocarcinoma. *Journal of Surgical Oncology*, 110 (4): 422-429.
- Kramer BS und Croswell JM (2009) Cancer screening: the clash of science and intuition. *Annual Review of Medicine*, 60: 125-137.
- Kruger S, Schirle K, Haas M, Crispin A, Schirra J, Mayerle J, D'Haese JG, Kunz WG, Ricke J, Ormanns S, Kirchner T, Kobold S, Ilmer M, Gebauer L, Westphalen CB, von Bergwelt-Baildon M, Werner J, Heinemann V und Boeck S (2020) Prolonged time to treatment initiation in advanced pancreatic cancer patients has no major effect on treatment outcome: a retrospective cohort study controlled for lead time bias and waiting time paradox. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 146 (2): 391-399.
- Lee SH, Chang PH, Chen PT, Lu CH, Hung YS, Tsang NM, Hung CY, Chen JS, Hsu HC, Chen YY und Chou WC (2019) Association of time interval between cancer diagnosis and initiation of palliative chemotherapy with overall survival in patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Medicine*, 8 (7): 3471-3478.
- Lévesque LE, Hanley JA, Kezouh A und Suissa S (2010) Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. *The BMJ*, 340: b5087.
- Llach J, Carballal S und Moreira L (2020) Familial Pancreatic Cancer: Current Perspectives. *Cancer Management and Research*, 12: 743-758.
- Ma SJ, Oladeru OT, Miccio JA, Iovoli AJ, Hermann GM und Singh AK (2019) Association of Timing of Adjuvant Therapy With Survival in Patients With Resected Stage I to II Pancreatic Cancer. *JAMA Network Open*, 2 (8): e199126.

- Maisonneuve P und Lowenfels AB (2015) Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *International Journal of Epidemiology*, 44 (1): 186-198.
- McLean SR, Karsanji D, Wilson J, Dixon E, Sutherland FR, Pasiaka J, Ball C und Bathe OF (2013) The effect of wait times on oncological outcomes from periampullary adenocarcinomas. *Journal of Surgical Oncology*, 107 (8): 853-858.
- Mirkin KA, Greenleaf EK, Hollenbeak CS und Wong J (2016) Time to the initiation of adjuvant chemotherapy does not impact survival in patients with resected pancreatic cancer. *Cancer*, 122 (19): 2979-2987.
- Montgomery RC, Hoffman JP, Riley LB, Rogatko A, Ridge JA und Eisenberg BL (1997) Prediction of recurrence and survival by post-resection CA 19-9 values in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Annals of Surgical Oncology*, 4 (7): 551-556.
- Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M und Parulekar W (2007) Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of Clinical Oncology*, 25 (15): 1960-1966.
- Morgan CJ (2019) Landmark analysis: A primer. *Journal of Nuclear Cardiology*, 26 (2): 391-393.
- Morizane C, Okusaka T, Morita S, Tanaka K, Ueno H, Kondo S, Ikeda M, Nakachi K und Mitsunaga S (2011) Construction and validation of a prognostic index for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*, 40 (3): 415-421.
- Munafo MR, Tilling K, Taylor AE, Evans DM und Davey Smith G (2018) Collider scope: when selection bias can substantially influence observed associations. *International Journal of Epidemiology*, 47 (1): 226-235.
- Murphy CT, Galloway TJ, Handorf EA, Wang L, Mehra R, Flieder DB und Ridge JA (2015) Increasing time to treatment initiation for head and neck cancer: an analysis of the National Cancer Database. *Cancer*, 121 (8): 1204-1213.

- Neal RD (2009) Do diagnostic delays in cancer matter? *British Journal of Cancer*, 101 (supplement 2): S9-S12.
- Neal RD, Tharmanathan P, France B, Din NU, Cotton S, Fallon-Ferguson J, Hamilton W, Hendry A, Hendry M, Lewis R, Macleod U, Mitchell ED, Pickett M, Rai T, Shaw K, Stuart N, Topping ML, Wilkinson C, Williams B, Williams N und Emery J (2015) Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *British Journal of Cancer*, 112 (supplement 1): S92-S107.
- Neoptolemos JP, Kleeff J, Michl P, Costello E, Greenhalf W und Palmer DH (2018) Therapeutic developments in pancreatic cancer: current and future perspectives. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 15 (6): 333-348.
- Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, Carter R, Tebbutt NC, Dervenis C, Smith D, Glimelius B, Charnley RM, Lacaine F, Scarfe AG, Middleton MR, Anthony A, Ghaneh P, Halloran CM, Lerch MM, Olah A, Rawcliffe CL, Verbeke CS, Campbell F und Buchler MW (2012) Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA*, 308 (2): 147-156.
- Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Faluyi O, O'Reilly DA, Cunningham D, Wadsley J, Darby S, Meyer T, Gillmore R, Anthony A, Lind P, Glimelius B, Falk S, Izbicki JR, Middleton GW, Cummins S, Ross PJ, Wasan H, McDonald A, Crosby T, Ma YT, Patel K, Sherriff D, Soomal R, Borg D, Sothi S, Hammel P, Hackert T, Jackson R und Buchler MW (2017) 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. *The Lancet*, 389 (10073): 1011-1024.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, Padbury R, Moore MJ, Gallinger S, Mariette C, Wente MN, Izbicki JR, Friess H, Lerch MM, Dervenis C, Olah A, Butturini G, Doi R, Lind PA, Smith D, Valle JW, Palmer DH, Buckels JA, Thompson J, McKay CJ, Rawcliffe CL und

- Buchler MW (2010) Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*, 304 (10): 1073-1081.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ und Buchler MW (2004) A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *The New England Journal of Medicine*, 350 (12): 1200-1210.
- Nordby T, Hugenschmidt H, Fagerland MW, Ikdahl T, Buanes T und Labori KJ (2013) Follow-up after curative surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: asymptomatic recurrence is associated with improved survival. *European Journal of Surgical Oncology*, 39 (6): 559-566.
- O'Reilly EM und Lowery MA (2012) Postresection surveillance for pancreatic cancer performance status, imaging, and serum markers. *The Cancer Journal*, 18 (6): 609-613.
- Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Gutberlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein WO, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B und Riess H (2007) Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*, 297 (3): 267-277.
- Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, Gorner M, Molle M, Greten TF, Lakner V, Bischoff S, Sinn M, Dorken B und Pelzer U (2014) Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 32 (23): 2423-2429.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET und Carbone PP (1982) Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*, 5 (6): 649-655.
- Osterman CK, Alanzi J, Lewis JD, Kaufman EL, Narayan V, Boursi B, Vajravelu RK, Scott FI, Malkowicz SB und Mamtani R (2018) Association Between Symptomatic Versus Asymptomatic Recurrence and Survival in Bladder Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*, 16 (3): 235-239.

- Palmer KR, Kerr M, Knowles G, Cull A, Carter DC und Leonard RC (1994) Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *The British Journal of Surgery*, 81 (6): 882-885.
- Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dorken B, Riess H und Oettle H (2011) Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *European Journal of Cancer*, 47 (11): 1676-1681.
- Pitter JG, Lukacs G, Csanadi M und Voko Z (2018) Clinical impact of treatment delay in pancreatic cancer patients revisited. *International Journal of Cancer*, 142 (12): 2621-2622.
- Quante AS, Ming C, Rottmann M, Engel J, Boeck S, Heinemann V, Westphalen CB und Strauch K (2016) Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany by 2020 and 2030. *Cancer Medicine*, 5 (9): 2649-2656.
- Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM und Matrisian LM (2014) Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Research*, 74 (11): 2913-2921.
- Raptis DA, Fessas C, Belasyse-Smith P und Kurzwinski TR (2010) Clinical presentation and waiting time targets do not affect prognosis in patients with pancreatic cancer. *The Surgeon*, 8 (5): 239-246.
- Reni M, Cereda S, Balzano G, Passoni P, Rognone A, Fugazza C, Mazza E, Zerbi A, Di Carlo V und Villa E (2009) Carbohydrate antigen 19-9 change during chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*, 115 (12): 2630-2639.
- Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2016) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [Internet]. November 2016 [zitiert am 19.07.2019]. URL: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=2ahUKEwjVyYnjnc7kAhVpsYsKHRkhC54QFjACegQIBRAC&url=https%3A%2F%2Fwww.krebsdaten.de%2FKrebs%2FDE%2FContent%2FPublikationen%2FKrebsgeschehen%2FKrebsgeschehen_download.pdf%3F__blob%3DpublicationFile&usg=AOvVaw2IDPMNSQi3_fWHMMqfM5c9.

- Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2017) Krebs in Deutschland für 2013/2014 [Internet]. 2017 [zitiert am 22.07.2018]. URL: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjmoaKOn87kAhWytYsKHYYwB5YQFjAAegQIARAC&url=https%3A%2F%2Fwww.krebsdaten.de%2FKrebs%2FDE%2FContent%2FPublikationen%2FKrebs_in_Deutschland%2Fkid_2017%2Fkrebs_in_deutschland_2017.pdf%3F__blob%3DpublicationFile&sg=AOvVaw2n09sRR6zvbup04bjEBMy-
- Rohrig B, du Prel JB, Wachtlin D, Kwiecień R und Blettner M (2010) Sample size calculation in clinical trials: part 13 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt International*, 107 (31-32): 552-556.
- Roque J, Ho SH und Goh KL (2015) Preoperative drainage for malignant biliary strictures: is it time for self-expanding metallic stents? *Clinical Endoscopy*, 48 (1): 8-14.
- Rupassara KS, Ponnusamy S, Withanage N und Milewski PJ (2006) A paradox explained? Patients with delayed diagnosis of symptomatic colorectal cancer have good prognosis. *Colorectal Disease*, 8 (5): 423-429.
- Ryan DP, Hong TS und Bardeesy N (2014) Pancreatic adenocarcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 371 (11): 1039-1049.
- Saeed H, Hnoosh D, Huang B, Durbin EB, McGrath PC, Desimone P, Maynard E, Anthony LB, Dineen SP, Hosein PJ und Tzeng CW (2016) Defining the optimal timing of adjuvant therapy for resected pancreatic adenocarcinoma: A statewide cancer registry analysis. *Journal of Surgical Oncology*, 114 (4): 451-455.
- Sakahara H, Endo K, Nakajima K, Nakashima T, Koizumi M, Ohta H, Hidaka A, Kohno S, Nakano Y, Naito A, Suzuki T und Torizuka K (1986) Serum CA 19-9 concentrations and computed tomography findings in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer*, 57 (7): 1324-1326.
- Sanjeevi S, Ivanics T, Lundell L, Kartalis N, Andren-Sandberg A, Blomberg J, Del Chiaro M und Ansorge C (2016) Impact of delay between imaging and treatment in patients with potentially curable pancreatic cancer. *The British Journal of Surgery*, 103 (3): 267-275.

- Sasco AJ (1988) Lead time and length bias in case-control studies for the evaluation of screening. *Journal of Clinical Epidemiology*, 41 (1): 103-104.
- Seufferlein T, Porzner M, Becker T, Budach V, Ceyhan G, Esposito I, Fietkau R, Follmann M, Friess H, Galle P, Geissler M, Glanemann M, Gress T, Heinemann V, Hohenberger W, Hopt U, Izbicki J, Klar E, Kleeff J, Kopp I, Kullmann F, Langer T, Langrehr J, Lerch M, Lohr M, Luttges J, Lutz M, Mayerle J, Michl P, Moller P, Molls M, Munter M, Nothacker M, Oettle H, Post S, Reinacher-Schick A, Rocken C, Roeb E, Saeger H, Schmid R, Schmiegel W, Schoenberg M, Siveke J, Stuschke M, Tannapfel A, Uhl W, Unverzagt S, van Oorschot B, Vashist Y, Werner J und Yekebas E (2013) S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 51 (12): 1395-1440.
- Sheffield KM, Crowell KT, Lin YL, Djukom C, Goodwin JS und Riall TS (2012) Surveillance of pancreatic cancer patients after surgical resection. *Annals of Surgical Oncology*, 19 (5): 1670-1677.
- Sperti C, Pasquali C, Bissoli S, Chierichetti F, Liessi G und Pedrazzoli S (2010) Tumor relapse after pancreatic cancer resection is detected earlier by 18-FDG PET than by CT. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 14 (1): 131-140.
- Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijn JH, Bakkevold KE, Takada T, Amano H und Neoptolemos JP (2005) Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *British Journal of Cancer*, 92 (8): 1372-1381.
- Sugiura T, Uesaka K, Kanemoto H, Mizuno T, Sasaki K, Furukawa H, Matsunaga K und Maeda A (2012) Serum CA19-9 is a significant predictor among preoperative parameters for early recurrence after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 16 (5): 977-985.
- Suzuki R, Takagi T, Hikichi T, Sugimoto M, Konno N, Asama H, Watanabe K, Nakamura J, Marubashi S und Ohira H (2019) An observation study of the prognostic effect of waiting times in the management of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncology Letters*, 17 (1): 587-593.
- Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, Benson AB, 3rd, Binder E, Cardin DB, Cha C, Chiorean EG, Chung V, Czito B, Dillhoff M, Dotan E, Ferrone CR, Hardacre J, Hawkins WG, Herman J, Ko AH,

- Komanduri S, Koong A, LoConte N, Lowy AM, Moravek C, Nakakura EK, O'Reilly EM, Obando J, Reddy S, Scaife C, Thayer S, Weekes CD, Wolff RA, Wolpin BM, Burns J und Darlow S (2017) Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 15 (8): 1028-1061.
- Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Behrman SW, Benson AB, 3rd, Cardin DB, Chiorean EG, Chung V, Czito B, Del Chiaro M, Dillhoff M, Donahue TR, Dotan E, Ferrone CR, Fountzilas C, Hardacre J, Hawkins WG, Klute K, Ko AH, Kunstman JW, LoConte N, Lowy AM, Moravek C, Nakakura EK, Narang AK, Obando J, Polanco PM, Reddy S, Reyngold M, Scaife C, Shen J, Vollmer Jr C, Wolff RA, Wolpin BM, Lynn B und George GV (2021) Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 19 (4): 439-457.
- Thompson CA, Ghesquieres H, Maurer MJ, Cerhan JR, Biron P, Ansell SM, Chassagne-Clement C, Inwards DJ, Gargi T, Johnston PB, Nicolas-Virelizier E, Macon WR, Peix M, Micallef IN, Sebban C, Nowakowski GS, Porrata LF, Weiner GJ, Witzig TE, Habermann TM und Link BK (2014) Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 32 (31): 3506-3512.
- Tjaden C, Michalski CW, Strobel O, Giese N, Hennche AK, Buchler MW und Hackert T (2016) Clinical Impact of Structured Follow-up After Pancreatic Surgery. *Pancreas*, 45 (6): 895-899.
- Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW und Zoccali C (2010) Selection bias and information bias in clinical research. *Nephron Clinical Practice*, 115 (2): c94-99.
- Tzeng CW, Abbott DE, Cantor SB, Fleming JB, Lee JE, Pisters PW, Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Wolff RA, Ahmad SA und Katz MH (2013) Frequency and intensity of postoperative surveillance after curative treatment of pancreatic cancer: a cost-effectiveness analysis. *Annals of Surgical Oncology*, 20 (7): 2197-2203.
- Tzeng CW, Fleming JB, Lee JE, Wang X, Pisters PW, Vauthey JN, Varadhachary G, Wolff RA und Katz MH (2012) Yield of clinical and radiographic surveillance

in patients with resected pancreatic adenocarcinoma following multimodal therapy. *HPB*, 14 (6): 365-372.

Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, Yamamoto J, Nakao A, Egawa S, Doi R, Monden M, Hatori T, Tanaka M, Shimada M und Kanemitsu K (2009) A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *British Journal of Cancer*, 101 (6): 908-915.

Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH und Goggins M (2011) Pancreatic cancer. *The Lancet*, 378 (9791): 607-620.

Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Taberero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J und Renschler MF (2013) Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *The New England Journal of Medicine*, 369 (18): 1691-1703.

Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, Macarulla T, Lee KH, Cunningham D, Blanc JF, Hubner RA, Chiu CF, Schwartzmann G, Siveke JT, Braiteh F, Moyo V, Belanger B, Dhindsa N, Bayever E, Von Hoff DD und Chen LT (2016) Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, 387 (10018): 545-557.

Weiß C (2013a) Beschreibung eines Zusammenhangs. In: Basiswissen Medizinische Statistik. 6. Aufl. Berlin: Springer, 73-92.

Weiß C (2013b) Studien zu Diagnostik und Prävention. In: Basiswissen Medizinische Statistik. Berlin: Springer, 259-273.

Weiß C (2013c) Studien zu Therapie und Prognose. In: Basiswissen Medizinische Statistik. 6. Aufl. Berlin: Springer, 275-294.

Witkowski ER, Smith JK, Ragulin-Coyne E, Ng SC, Shah SA und Tseng JF (2012) Is it worth looking? Abdominal imaging after pancreatic cancer resection: a national study. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 16 (1): 121-128.

Wu W, He J, Cameron JL, Makary M, Soares K, Ahuja N, Rezaee N, Herman J, Zheng L, Laheru D, Choti MA, Hruban RH, Pawlik TM, Wolfgang CL und

- Weiss MJ (2014) The impact of postoperative complications on the administration of adjuvant therapy following pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, 21 (9): 2873-2881.
- Yamaguchi K (2017) Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2016 from the Japan Pancreas Society. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*, 114 (4): 627-636.
- Yu J, Blackford AL, Dal Molin M, Wolfgang CL und Goggins M (2015) Time to progression of pancreatic ductal adenocarcinoma from low-to-high tumour stages. *Gut*, 64 (11): 1783-1789.
- Yun YH, Kim YA, Min YH, Park S, Won YJ, Kim DY, Choi IJ, Kim YW, Park SJ, Kim JH, Lee DH, Yoon SJ, Jeong SY, Noh DY und Heo DS (2012) The influence of hospital volume and surgical treatment delay on long-term survival after cancer surgery. *Annals of Oncology*, 23 (10): 2731-2737.
- Zabernigg A, Giesinger JM, Pall G, Gamper EM, Gattringer K, Wintner LM, Sztankay MJ und Holzner B (2012) Quality of life across chemotherapy lines in patients with cancers of the pancreas and biliary tract. *BMC Cancer*, 12 (1): 390.
- Zelen M und Fainleib M (1969) On the theory of screening for chronic disease. *Biometrika*, 56 (3): 601-614.
- Ziegler A, Lange S und Bender R (2007a) Überlebenszeitanalyse: Die COX-Regression. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132 (supplement 1): e42-e44.
- Ziegler A, Lange S und Bender R (2007b) Überlebenszeitanalysen: Der Log-Rang-Test. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132 (supplement 1): e39-e41.
- Ziegler A, Lange S und Bender R (2007c) Überlebenszeitanalysen: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132 (supplement 1): e36-e38.
- Zwiener I, Blettner M und Hommel G (2011) Survival analysis- part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108 (10): 163-169.

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: Erläuterung Variable „Datum Rezidiv“ und „Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt“	17
Abbildung 2-2: Verzerrung von Überlebenszeiten durch das <i>Guarantee-time bias</i> ..	24
Abbildung 2-3: Überlebenszeiten ohne Verzerrung durch das <i>Guarantee-time bias</i>	25
Abbildung 2-4: Verzerrung von Überlebenszeiten durch <i>Guarantee-time bias</i> beim Vergleich von Patientengruppen mit unterschiedlichen Zeitpunkten der Therapieeinleitung	26
Abbildung 2-5: Zuordnung von Patienten in zu vergleichende Gruppen in Abhängigkeit zur <i>Landmark</i> von 29 Tagen	28
Abbildung 3-1: CONSORT-Flussdiagramm der ein- und ausgeschlossenen Patienten des gesamten Patientenkollektivs	30
Abbildung 3-2: CONSORT-Flussdiagramm der ein- und ausgeschlossenen Patienten der Fragestellung Einfluss des Zeitpunkts und der Art der Rezidivfeststellung auf das Überleben	33
Abbildung 3-3: Verteilung des Zeitpunkts der Rezidivfeststellung bezüglich des Nachsorgetermins	36
Abbildung 3-4: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS - <i>Overall survival</i>) in Bezug auf den Zeitpunkt der Rezidivfeststellung bei kurativ operierten Patienten	39
Abbildung 3-5: Kaplan-Meier-Kurve des Krankheitsfreien Überlebens (DFS - <i>Disease-free survival</i>) in Bezug auf den Zeitpunkt der Rezidivfeststellung bei kurativ operierten Patienten	41
Abbildung 3-6: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS - <i>Progression-free survival</i>) in Bezug auf den Zeitpunkt der Rezidivfeststellung bei kurativ operierten Patienten	42
Abbildung 3-7: Verteilung der Art der Rezidivfeststellung.....	45
Abbildung 3-8: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS - <i>Overall survival</i>) in Bezug auf die Art der Rezidivfeststellung bei kurativ operierten Patienten	47

Abbildung 3-9: Kaplan-Meier-Kurve des Krankheitsfreien Überlebens (DFS - <i>Disease-free survival</i>) in Bezug auf die Art der Rezidivfeststellung bei kurativ operierten Patienten	49
Abbildung 3-10: CONSORT-Flussdiagramm der ein- und ausgeschlossenen Patienten der Fragestellung Einfluss der Zeit bis zur Einleitung der palliativen Erstlinientherapie auf das Überleben.....	53
Abbildung 3-11: Prozentuale Verteilung der Verzögerungsgründe bei einer TTI > 21 Tage für alle Stadien bei Erstdiagnose.....	58
Abbildung 3-12: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS - <i>Overall survival</i>) in Bezug auf die TTI für Patienten unter palliativer Therapie (<i>cut-off</i> 29 Tage).....	60
Abbildung 3-13: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS - <i>Overall survival</i>) in Bezug auf die TTI für Patienten unter palliativer Therapie (<i>cut-off</i> 43 Tage).....	61
Abbildung 3-14: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS - <i>Overall survival</i>) in Bezug auf die TTI für Patienten unter palliativer Therapie (<i>cut-off</i> 60 Tage).....	62
Abbildung 3-15: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS - <i>Progression-free survival</i>) in Bezug auf die TTI für Patienten unter palliativer Therapie (<i>cut-off</i> 29 Tage).....	64
Abbildung 3-16: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS - <i>Progression-free survival</i>) in Bezug auf die TTI für Patienten unter palliativer Therapie (<i>cut-off</i> 43 Tage).....	65
Abbildung 3-17: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS - <i>Progression-free survival</i>) in Bezug auf die TTI für Patienten unter palliativer Therapie (<i>cut-off</i> 60 Tage).....	66
Abbildung 3-18: Korrelation von log CA 19-9 vor palliativer Erstlinientherapie und TTI	67
Abbildung 4-1: <i>Lead time bias</i> im Rahmen von Nachsorgeprogrammen.....	75

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1:	Bereits in der Datenbank vorhandene Parameter.....	13
Tabelle 2-2:	Spezifische Parameter - Nachsorge und Rezidivdiagnostik	14
Tabelle 2-3:	Spezifische Parameter - Zeit bis zur Therapieeinleitung.....	17
Tabelle 2-4:	Untersuchte Faktoren der univariaten Analysen in Abhängigkeit der Fragestellung.....	20
Tabelle 2-5:	Gruppenbildung der zu vergleichenden Faktoren der univariaten Analysen.....	21
Tabelle 3-1:	Übersicht der Charakteristika des gesamten Patientenkollektivs bei Beginn der Erstlinientherapie	30
Tabelle 3-2:	Übersicht Gesamtüberleben (OS - <i>Overall survival</i>) und Progressionsfreies Überleben (PFS - <i>Progression-free survival</i>) in Monaten	32
Tabelle 3-3:	Übersicht der Charakteristika kurativ operierter Patienten bei Beginn der Erstlinientherapie.....	33
Tabelle 3-4:	Übersicht Gesamtüberleben (OS - <i>Overall survival</i>) ab dem Datum der Operation, Krankheitsfreies Überleben (DFS - <i>Disease-free survival</i>) und Progressionsfreies Überleben (PFS - <i>Progression-free survival</i>) bei kurativ operierten Patienten (in Monaten)	35
Tabelle 3-5:	Univariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS - <i>Overall survival</i>) in Monaten.....	37
Tabelle 3-6:	Univariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten in Bezug auf das Krankheitsfreie Überleben (DFS - <i>Disease-free survival</i>) in Monaten	39
Tabelle 3-7:	Univariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten in Bezug auf das Progressionsfreie Überleben (PFS - <i>Progression-free survival</i>) in Monaten	41
Tabelle 3-8:	Multivariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS - <i>Overall survival</i>), log CA 19-9 als kategorialer Parameter	43

Tabelle 3-9:	Univariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS - <i>Overall survival</i>) in Monaten.....	45
Tabelle 3-10:	Univariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten in Bezug auf Krankheitsfreies Überleben (DFS - <i>Disease-free survival</i>) in Monaten.....	47
Tabelle 3-11:	Univariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten in Bezug auf Progressionsfreies Überleben (PFS - <i>Progression-free survival</i>) in Monaten	49
Tabelle 3-12:	Multivariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS - <i>Overall survival</i>), log CA 19-9 als kategorialer Parameter	51
Tabelle 3-13:	Übersicht der Charakteristika der Patienten mit palliativer Therapie bei Beginn der Erstlinientherapie.....	54
Tabelle 3-14:	Übersicht Gesamtüberleben (OS - <i>Overall survival</i>) ab dem Datum der ersten palliativen Bildgebung und Progressionsfreies Überleben (PFS - <i>Progression-free survival</i>) für Patienten unter palliativer Therapie (in Monaten)	55
Tabelle 3-15:	Perzentilenberechnung der TTI	56
Tabelle 3-16:	Häufigkeit TTI < und > 21 Tage	57
Tabelle 3-17:	Univariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren für Patienten unter palliativer Therapie in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS - <i>Overall survival</i>) in Monaten	58
Tabelle 3-18:	Univariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren für Patienten unter palliativer Therapie in Bezug auf das Progressionsfreie Überleben (PFS - <i>Progression-free survival</i>) in Monaten	62
Tabelle 4-1:	Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften zur Nachsorge nach reseziertem Pankreaskarzinom und Nachsorge am LMU Klinikum	72

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn **PD Dr. med. Stephan Kruger** (Medizinischen Klinik und Poliklinik III am LMU Klinikum) für die außerordentlich gute und zuverlässige Betreuung meiner Arbeit sowie die Unterstützung und die angenehme und effektive Zusammenarbeit von Beginn an. Sein Engagement, seine stetige Erreichbarkeit und seine Hilfe waren für diese Arbeit unverzichtbar.

In gleicher Weise möchte ich mich bei Herrn **Prof. Dr. med. Stefan Böck** (Oberarzt in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am LMU Klinikum) für die Überlassung des Themas, die ebenfalls sehr gute Zusammenarbeit sowie seine fachliche Beratung und konstruktive Hilfestellung in allen Phasen dieser Arbeit bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen MitarbeiterInnen und SekretärInnen, die mich bei der Datenerhebung unterstützt haben. Insbesondere in der Anfangsphase dieser Arbeit war mir ihre Unterstützung eine große Hilfe.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Schwester Hannah für ihre Unterstützung, die aufbauenden Worte, die Geduld und die Hilfe bedanken, die sie mir während des gesamten Studiums und des Entstehungsprozesses dieser Arbeit entgegengebracht haben.

9 Lebenslauf

Lebenslauf in der elektronischen Version nicht enthalten

Lebenslauf in der elektronischen Version nicht enthalten

10 Publikationen

10.1 Originalarbeiten

Kruger S, **Schirle K**, Haas M, Crispin A, Schirra J, Mayerle J, D'Haese JG, Kunz WG, Ricke J, Ormanns S, Kirchner T, Kobold S, Ilmer M, Gebauer L, Westphalen CB, von Bergwelt-Baildon M, Werner J, Heinemann V und Boeck S (2020) Prolonged time to treatment initiation in advanced pancreatic cancer patients has no major effect on treatment outcome: a retrospective cohort study controlled for lead time bias and waiting time paradox. ***Journal of Cancer Research and Clinical Oncology***, 146 (2): 391-399.

Zhang D, Kruger S, **Schirle K**, Heinemann V, Westphalen CB, Gebauer L, Fischer L, Weiss L, Dorman K, Ormanns S, Mayerle J, D'Haese JG, Werner J, von Bergwelt-Baildon M, Boeck S, Haas M (2021) Diagnosis of relapse within a structured post-operative surveillance program in resected pancreatic adenocarcinoma: results from a retrospective cohort study. ***Manuskript in Vorbereitung***

10.2 Kongressbeiträge

Kruger S, **Schirle K**, Haas M, Crispin A, Gebauer L, Westphalen CB, D'Haese J, Ilmer M, Ormanns S, Mayerle J, Kobold S, von Bergwelt-Baildon M, Werner J, Heinemann V, Böck S (2019) Prolonged time to treatment initiation in advanced pancreatic cancer patients does not affect treatment outcome – a retrospective cohort study controlled for lead time bias and waiting time paradox. ***Oncology Research and Treatment***, 42 (Suppl. 4): V838 (DGHO Kongress 2019)

11 Anhang

11.1 TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms

Primärtumor (T)	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Primärtumor nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor begrenzt auf Pankreas und $\leq 2\text{cm}$
T2	Tumor begrenzt auf Pankreas und $> 2\text{cm}$
T3	Tumor nicht auf Pankreas begrenzt, keine Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior (nicht resektabler Primärtumor)
Regionale Lymphknoten	
NX	regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
Fernmetastasen	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

(American Joint Committee on Cancer 2010)

11.2 Tumorstadium des Pankreaskarzinoms

Tumorstadium	TNM-Klassifikation		
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1 - T3	N1	M0
Stadium III	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

(American Joint Committee on Cancer 2010)

11.3 Im Rahmen dieser Arbeit erhobene Parameter

	Codierung	
Geburtsdatum		
Geschlecht	1	männlich
	2	weiblich
Datum Erstdiagnose		
Stadium Erstdiagnose	1	lokal fortgeschritten
	2	metastasiert
	3	resektabel
ECOG-Performance Status (Oken et al. 1982)	0	Patient ist in der Lage alle Arbeiten ohne Einschränkung auszuüben
	1	Einschränkung bei körperlich anstrengender Arbeit, leichte Arbeit kann verrichtet werden, Patient ist gehfähig
	2	Selbstversorgung möglich, nicht arbeitsfähig, > 50% der wachen Zeit außerhalb des Betts, Patient ist gehfähig
	3	Selbstversorgung eingeschränkt möglich, > 50% der wachen Zeit liegend / sitzend
	4	voll pflegebedürftig, Patient kann nur noch sitzen oder liegen
	5	Patient verstorben
Tumorlokalisation	0	fehlende Angabe
	1	Pankreaskopf
	2	Pankreaskörper
	3	Pankreasschwanz
Histologie	0	unbekannt
	1	Adenokarzinom (duktal)
	2	Azinuszellkarzinom
	3	Papillär-muzinöses Karzinom
	4	Adenosquamöses Karzinom
	5	Muzinöses Adenokarzinom
	6	Siegelringzellig differenziertes Adenokarzinom
	7	Neuroendokriner Tumor des Pankreas (nicht näher definiert)

	8	Großzelliger neuroendokriner Tumor des Pankreas
Grading	1	G1, gut differenziertes Gewebe
	2	G2, mäßig differenziertes Gewebe
	3	G3, gering differenziertes Gewebe
	4	G4, undifferenziertes Gewebe
Patient kommt zur Zweitmeinung / Zuweisung aus Universitätsklinik	0	Nein
	1	Ja
Patient kommt zur Zweitmeinung / Zuweisung aus Praxis	0	Nein
	1	Ja
Patient kommt zur Zweitmeinung / Zuweisung aus nicht-universitären Krankenhaus	0	Nein
	1	Ja
Datum erste Bildgebung bei neoadjuvanter Therapieintention		
Art der ersten Bildgebung bei neoadjuvanter Therapieintention	1	CT
	2	Sonographie
	3	Endo-Sonographie
	4	MRT
	5	ERCP
	6	MRCP
	7	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD)
Datum erstes CT bei neoadjuvanter Therapieintention		
Datum Beginn neoadjuvante Therapie		
Grund der Verzögerung (zwischen Bildgebung und neoadjuvanter Therapie) bei TTI > 21 Tage	1	kein spezifischer Grund
	2	operative Exploration zur Beurteilung der Resektabilität notwendig
	3	Patient kommt zur Zweitmeinung / wird zuverlegt
	4	Histologie
	5	Schlechter AZ / Komorbidität
Datum Tumorboard bei neoadjuvanter Therapieintention		
Datum Operation in kurativer Intention		
CA 19-9 <i>baseline</i> Wert (U/ml)		
CA 19-9 zum Rezidivzeitpunkt (U/ml)		
CA 19-9 vor palliativer Erstlinientherapie (U/ml)		

Datum erste Bildgebung bei adjuvanter Therapieintention		
Art der ersten Bildgebung bei adjuvanter Therapieintention	1	CT
	2	Sonographie
	3	Endo-Sonographie
	4	MRT
	5	ERCP
	6	MRCP
	7	ÖGD
Datum erstes CT bei adjuvanter Therapieintention		
Grund der Verzögerung (zwischen Bildgebung und Operation) bei TTI > 21 Tage	1	Behandlung extern
	2	kein spezifischer Grund
	3	Patient kommt zur Zweitmeinung / wird zuverlegt
	4	Histologie
	5	schlechter AZ / Komorbidität
	6	operative Exploration zur Beurteilung der Resektabilität notwendig
	7	Patientenwunsch
Datum Beginn adjuvante Therapie		
Datum Tumorboard bei adjuvanter Therapieintention		
Ereignis Rezidiv	0	Nein
	1	Ja
Datum Rezidiv		
Art der Rezidivfeststellung	1	Bildgebung
	2	klinisch
	3	biochemisch
Art der klinischen Beschwerden bei klinischem Rezidiv	0	unbekannt
	1	Aszites
	2	Peritonealkarzinose
	3	Ikterus
	4	Schmerzen
	5	Gewichtsverlust
	6	Verschlechterung des AZ
Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt	0	Ja
	1	Nein

	2	Ja, retrospektiv bereits in letzter regulärer Nachsorgeuntersuchung beschrieben
	3	Ja, im Rahmen des Abschlussstaging nach adjuvanter Therapie
	4	Ja, retrospektiv bereits beschrieben und deshalb vorgezogene Kontrolluntersuchung
	5	Ja, im Rahmen des Ausgangsstaging vor geplanter adjuvanter Therapie
Datum retrospektive Erstbeschreibung des Rezidivs		
Bei Rezidivfeststellung erneute histologische Probenentnahme	0	Nein
	1	Ja
Datum histologische Probenentnahme bei Rezidivfeststellung		
Art der Punktion bei Rezidivfeststellung	1	CT-gesteuert
	2	chirurgisch (chirurgische Exploration / Laparotomie)
	3	endosonographisch gesteuert
	4	sonographisch gesteuert
	5	thorakoskopisch gesteuert
	6	bronchoskopisch gesteuert
	7	mittels ERCP
Krankenhaus der Punktion bei Rezidivfeststellung	0	intern
	1	extern
Bei Rezidivfeststellung erneute Portanlage	0	Nein
	1	Ja
Datum Portanlage bei Rezidivfeststellung		
Datum biochemisches Rezidiv		
Datum erste palliative Bildgebung		
Art der ersten Bildgebung bei palliativer Therapieintention	1	CT
	2	Sonographie
	3	Endosonographie
	4	MRT
Datum erstes CT bei palliativer Therapieintention		
Anzahl der Versuche der histologischen Probenentnahme		
Datum erste histologische Probenentnahme bei palliativer Therapieintention		

Erste histologische Probenentnahme	0	Nein
erfolgreich bei palliativer Therapieintention	1	Ja
Art der ersten Punktion bei palliativer Therapieintention	1	CT-gesteuert
	2	chirurgisch (chirurgische Exploration / Laparotomie)
	3	endosonographisch gesteuert
	4	sonographisch gesteuert
	5	thorakoskopisch gesteuert
	6	bronchoskopisch gesteuert
	7	mittels ERCP
	8	gastroskopisch gesteuert
Ort der ersten histologischen Probenentnahme bei palliativer Therapieintention	1	Pankreaskopf
	2	Pankreasschwanz
	3	Metastase Leber
	4	Metastase Lunge
	5	Pankreaskörper
	6	Peritoneum
	7	Wirbelkörper
	8	Gallengang
	9	Magen
	10	Lymphknoten
	11	Duodenum
	12	Mesenterium
	13	Haut (Nabelexzision)
	14	Muskel
	15	Aszites
Krankenhaus der ersten histologischen Probenentnahme bei palliativer Therapieintention	0	intern
	1	extern
Datum zweite histologische Probenentnahme bei palliativer Therapieintention		
Zweite histologische Probenentnahme	0	Nein
erfolgreich bei palliativer Therapieintention	1	Ja
Art der zweiten Punktion bei palliativer Therapieintention	1	CT-gesteuert
	2	chirurgisch (chirurgische Exploration / Laparotomie)
	3	endosonographisch gesteuert
	4	sonographisch gesteuert
	5	thorakoskopisch gesteuert

	6	bronchoskopisch gesteuert
	7	mittels ERCP
	8	gastroskopisch gesteuert
Krankenhaus der zweiten histologischen Probenentnahme bei palliativer Therapieintention	0	intern
	1	extern
Datum dritte histologische Probenentnahme bei palliativer Therapieintention		
Dritte histologische Probenentnahme erfolgreich bei palliativer Therapieintention	0	Nein
	1	Ja
Art der dritten Punktion bei palliativer Therapieintention	1	CT-gesteuert
	2	chirurgisch (chirurgische Exploration / Laparotomie)
	3	endosonographisch gesteuert
	4	sonographisch gesteuert
	5	thorakoskopisch gesteuert
	6	bronchoskopisch gesteuert
	7	mittels ERCP
	8	gastroskopisch gesteuert
Krankenhaus der dritten histologischen Probenentnahme bei palliativer Therapieintention	0	intern
	1	extern
Datum Bestätigung der Diagnose durch Pathologie bei palliativer Therapieintention		
palliative Therapie erhalten	0	Nein
	1	Ja
Datum Beginn palliative Erstlinientherapie		
Palliative Erstlinientherapie	0	Radiochemotherapie
	1	Gemcitabin-Monotherapie
	2	Gemcitabin-basierte Chemotherapie
	3	5-FU- oder Capecitabin-Monotherapie
	4	5-FU-basierte Chemotherapie
	5	Andere
	6	Angabe fehlt
TTI (in Tagen)		
Grund der Verzögerung (zwischen Bildgebung und palliativer Erstlinientherapie) bei TTI > 21 Tage	0	kein spezifischer Grund erkennbar
	1	Histologie (mehrmalige Punktion notwendig)
	2	Patientenwunsch

-
- 3 Terminproblem
 - 4 Studienteilnahme
 - 5 Zytologie aus Feinnadelaspiration nicht eindeutig (weitere Tumormarker oder Bildgebung zur endgültigen Einordnung nötig)
 - 6 Bearbeitungsdauer Pathologie
 - 7 Zweitmeinung
 - 8 erneute Bildgebung notwendig
 - 9 initial als resektabel eingestuft
 - 10 schlechter AZ / Komorbidität
 - 11 Behandlung extern
 - 12 erneute Punktion durchgeführt bei Übergang in palliative Situation
 - 13 Primärtumor zunächst unklar
-

Datum Portanlage bei palliativer Therapieintention

Datum Tumorboard bei palliativer Therapieintention

Datum erste Echokardiographie

Ereignis Progress	0	Nein
	1	Ja

Datum Progress

Ereignis Tod	0	Nein
	1	Ja

Todesdatum / Datum des letzten Akteneintrags

ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9; 5-FU = 5-Fluorouracil; TTI = *Time to treatment initiation* = Zeit zwischen erster Bildgebung, bei der ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom festgestellt wurde und Einleitung einer palliativen Erstlinientherapie

11.4 Multivariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten (Fragestellung Einfluss des Zeitpunkts der Rezidivfeststellung auf das Überleben)

11.4.1 Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS - *Disease-free survival*)

Multivariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten in Bezug auf das Krankheitsfreie Überleben (DFS - *Disease-free survival*), log CA 19-9 als kategorialer Parameter

Variable	HR (95% KI)	p
log CA 19-9 <i>baseline Wert</i>		
≤ 1,99	0,54 (0,34 - 0,85)	0,007
> 1,99*		
Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt		
Ja	0,66 (0,37 - 1,17)	0,158
Nein*		

DFS = *Disease-free survival* = Krankheitsfreies Überleben ab dem Datum der Operation bis zum Rezidiv; CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9

11.4.2 Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS - *Progression free survival*)

Multivariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten in Bezug auf das Progressionsfreie Überleben (PFS - *Progression-free survival*), log CA 19-9 als kategorialer Parameter

Variable	HR (95% KI)	p
log CA 19-9 <i>baseline Wert</i>		
≤ 1,99	0,40 (0,23 - 0,69)	0,001
> 1,99*		
Rezidiv im regulären Nachsorgeintervall festgestellt		
Ja	1,03 (0,52 - 2,04)	0,929
Nein*		

PFS = *Progression-free survival* = Progressionsfreies Überleben ab dem Datum des Beginns der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progress; CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9

11.5 Multivariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten (Fragestellung Einfluss der Art der Rezidivfeststellung auf das Überleben)

11.5.1 Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS - *Disease-free survival*)

Multivariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten in Bezug auf das Krankheitsfreie Überleben (DFS - *Disease-free survival*), log CA 19-9 als kategorialer Parameter

Variable	HR (95% KI)	p
log CA 19-9 <i>baseline Wert</i>		
≤ 1,99	0,50 (0,32 - 0,79)	0,003
< 1,99*		
Art der Rezidivfeststellung		
Bildgebung / biochemisch	0,38 (0,14 - 1,06)	0,064
klinisch*		

DFS = *Disease-free survival* = Krankheitsfreies Überleben ab dem Datum der Operation bis zum Rezidiv; CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9

11.5.2 Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS - *Progression free survival*)

Multivariate COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren bei kurativ operierten Patienten in Bezug auf das Progressionsfreie Überleben (PFS - *Progression-free survival*), log CA 19-9 als kategorialer Parameter

Variable	HR (95% KI)	p
log CA 19-9 <i>baseline Wert</i>		
≤ 1,99	0,41 (0,24 - 0,70)	0,001
> 1,99*		
Art der Rezidivfeststellung		
Bildgebung / biochemisch	0,12 (0,02 - 1,03)	0,053
klinisch*		

PFS = *Progression-free survival* = Progressionsfreies Überleben ab dem Datum des Beginns der palliativen Erstlinientherapie bis zum Progress; CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9

11.6 Charakteristika der Patienten mit palliativer Therapie bei Beginn der Erstlinientherapie unterteilt nach TTI ≤ 60 Tage vs. > 60 Tage

Charakteristika	≤ 60 Tage		> 60 Tage		p
	n	%	n	%	
Alter (in Jahren)					
Median	65		68		
Alter _{Min} - Alter _{Max}	38 - 83		44 - 84		
Geschlecht					
männlich	141	53	16	57	0,706
weiblich	123	47	12	43	
Stadium bei Erstdiagnose					
resektabel	71	27	5	18	0,005
metastasiert	154	58	12	43	
lokal fortgeschritten	39	15	11	39	
Tumorlokalisation					
Pankreaskopf	157	59	19	68	0,787
Pankreaskörper	50	19	5	18	
Pankreasschwanz	55	21	4	14	
Angabe fehlt	2	1	-	-	

ECOG-Performance					
Status					
0	98	37	11	39	0,801
1	138	52	14	50	
2	17	7	3	11	
3	3	1	-	-	
Angabe fehlt	8	3			
Histologischer Typ					
duktales Adenokarzinom	255	96	28	100	0,805
adenosquamöses Karzinom	3	1	-	-	
Muzinöses Karzinom	4	2	-	-	
Angabe fehlt	2	1	-	-	
CA 19-9 vor palliativer Erstlinientherapie (U/ml)					
Median	814 U/ml		651 U/ml		
Range	0 - 166 000 U/ml		3 - 422 000 U/ml		

ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9

12 Eidesstattliche Versicherung

Karoline Theresia Schirle

(Vor- und Nachname in Druckbuchstaben)

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Zeit bis zur Therapieeinleitung und strukturierte Nachsorge als prognostische Variablen bei Patienten mit Pankreaskarzinom

selbstständig verfasst, 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 in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 11.05.2022

Karoline Theresia Schirle

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin / Doktorand