

AUS DER KLINIK III HÄMATOLOGIE, ONKOLOGIE, PALLIATIVMEDIZIN
DES ZENTRUMS FÜR INNERE MEDIZIN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT ROSTOCK
DIREKTOR: PROF. DR. MED. C. JUNGHANß

PALLIATIVE CHEMOTHERAPIE BEI
LOKAL FORTGESCHRITTENEM ODER
METASTASIERTEM PANKREASKARZINOM
ERGEBNISSE IM KLINISCHEN ALLTAG DER
UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK IM VERGLEICH ZU
STUDIENBEDINGUNGEN

INAUGURALDISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES
DOKTOR DER MEDIZIN
DER
UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK
VON PIA HARDER



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine
Bearbeitungen 4.0 International Lizenz.

GUTACHTER:

PROF. DR. CHRISTIAN JUNGHANß, MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT ROSTOCK,
ZENTRUM FÜR INNERE MEDIZIN, KLINIK III FÜR HÄMATOLOGIE, ONKOLOGIE UND PALLIATIVMEDIZIN

PROF. DR. CHRISTOPH KAHL, KLINIKUM MAGDEBURG, ZENTRUM FÜR INNERE MEDIZIN, KLINIK FÜR
HÄMATOLOGIE, ONKOLOGIE UND PALLIATIVMEDIZIN

PROF. DR. CLEMENS SCHAFMAYER, MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT ROSTOCK, KLINIK
UND POLIKLINIK FÜR ALLGEMEIN-, VISZERAL-, THORAX-, GEFÄß- UND
TRANSPLANTATIONSSCHIRURGIE

JAHR DER EINREICHUNG: 2022

JAHR DER VERTEIDIGUNG: 2023

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|-------------|
| TABELLENVERZEICHNIS..... | IV |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS..... | VIII |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | IX |
| I. EINLEITUNG | 1 |
| 1.1 KENNZAHLEN UND KLINIK DES PANKREASKARZINOMS | 1 |
| 1.2 STADIENEINTEILUNG DES PANKREASKARZINOMS | 3 |
| 1.3 KURATIVE THERAPIEKONZEPTE FÜR DAS PANKREASKARZINOM..... | 5 |
| 1.4 PALLIATIVE THERAPIEKONZEPTE FÜR DAS PANKREASKARZINOM..... | 6 |
| 1.4.1 ERSTLINIENTHERAPIE | 6 |
| 1.4.2 GEMCITABIN..... | 7 |
| 1.4.3 GEMCITABIN+ ERLOTINIB | 7 |
| 1.4.4 FOLFIRINOX..... | 7 |
| 1.4.5 GEMCITABIN + NAB-PACLITAXEL | 8 |
| 1.4.6 WEITERE THERAPIELINIEN..... | 9 |
| 1.4.7 THERAPIEENTSCHEIDUNG | 9 |
| 1.4.8 PALLIATIVMEDIZIN..... | 11 |
| 1.5 ERNÄHRUNGSSITUATION UND BODY-MASS-INDEX | 12 |
| II. ZIELSTELLUNG | 14 |
| III. MATERIAL UND METHODEN..... | 15 |
| 3.1 DATENERFASSUNG | 15 |
| 3.2 DATENANALYSE..... | 16 |
| 3.3 PATIENTENKOLLEKTIV..... | 17 |
| 3.4 ZIELKOHORTE | 17 |
| 3.4.1 GEMCITABIN: EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN | 17 |
| 3.4.2 GEMCITABIN + ERLOTINIB: EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN..... | 18 |
| 3.4.3 FOLFIRINOX: EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN..... | 18 |
| 3.4.4 GEMCITABIN + NAB-PACLITAXEL: EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN..... | 19 |
| 3.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG..... | 21 |

| | | |
|--------------|---|-----------|
| IV. | ERGEBNISSE | 22 |
| 4.1 | ZUSAMMENSETZUNG DER ZIELKOHORTE | 22 |
| 4.2 | UNTERGRUPPEN DER ZIELKOHORTE IM VERGLEICH | 25 |
| 4.2.1 | ÜBERLEBENSZEITEN | 25 |
| 4.2.2 | ALTERSVERTEILUNG | 27 |
| 4.2.3 | GESCHLECHTERVERTEILUNG | 29 |
| 4.2.4 | TUMORSTADIUM | 29 |
| 4.2.5 | ERNÄHRUNGSSITUATION | 30 |
| 4.2.6 | CHEMOTHERAPIEAPPLIKATION | 31 |
| 4.3 | ANWENDUNG EINER CHEMOTHERAPIE IN DER ZIELKOHORTE | 32 |
| 4.4 | CHEMOTHERAPIEKOMBINATIONEN IM VERGLEICH ZUR GEMCITABIN MONOTHERAPIE.... | 36 |
| 4.5 | ZUORDNUNG EINES MÖGLICHEN EINSCHLUSSES IN DIE PUBLIZIERTEN STUDIEN | 39 |
| 4.5.1 | ZIELKOHORTE_SYS | 39 |
| 4.5.2 | GEMCITABIN THERAPIE IN DER ZIELKOHORTE_SYS | 42 |
| 4.5.3 | GEMCITABIN + ERLOTINIB THERAPIE IN DER ZIELKOHORTE_SYS | 42 |
| 4.5.4 | FOLFIRINOX THERAPIE IN DER ZIELKOHORTE_SYS | 43 |
| 4.5.5 | GEMCITABIN + NAB-PACLITAXEL THERAPIE IN DER ZIELKOHORTE_SYS | 44 |
| 4.6 | ZUSATZANALYSEN | 46 |
| 4.6.1 | ERNÄHRUNGSSITUATION DER ZIELKOHORTE | 46 |
| 4.6.2 | SUBGRUPPE: PATIENTEN MIT EINER ÜBERLEBENSZEIT > 2 JAHREN BEI PALLIATIVEM THERAPIEKONZEPT | 50 |
| V. | DISKUSSION | 52 |
| VI. | ZUSAMMENFASSUNG | 62 |
| VII. | THESEN | 64 |
| VIII. | QUELLENVERZEICHNIS | 66 |
| IX. | ANHANG | 69 |
| 9.1 | KONGRESSBEITRAG ZUR JAHRESTAGUNG DER DGHO 2018 | 69 |
| 9.2 | STATISTISCHE BERECHNUNGEN | 71 |
| 9.2.1 | ZU 4.2.1 | 71 |
| 9.2.2 | ZU 4.2.2 | 72 |

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 9.2.3 | ZU 4.2.3 | 72 |
| 9.2.4 | ZU 4.2.4 | 73 |
| 9.2.5 | ZU 4.2.5 | 74 |
| 9.2.6 | ZU 4.2.6 | 75 |
| 9.2.7 | ZU 4.3 | 76 |
| 9.2.8 | ZU 4.4 | 77 |
| 9.2.9 | ZU 4.5.1 | 80 |
| 9.2.10 | ZU 4.5.2 | 80 |
| 9.2.11 | ZU 4.5.3 | 81 |
| 9.2.12 | ZU 4.5.4 | 82 |
| 9.2.13 | ZU 4.5.5 | 83 |
| 9.2.14 | ZU 4.6.1 | 83 |
| X. | DANKSAGUNG..... | 86 |
| XI. | LEBENS LAUF | 87 |
| XII. | EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG..... | 88 |

TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| TABELLE 1: TNM-STADIEN GEMÄß UICC 2018 | 3 |
| TABELLE 2: RESIDUALBEFUNDE NACH RESEKTION DES PANKREASKARZINOMS | 5 |
| TABELLE 3: ÜBERLEBENSZEITEN IN DEN PHASE III-STUDIEN..... | 6 |
| TABELLE 4: ECOG SCORE | 9 |
| TABELLE 5: KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS..... | 10 |
| TABELLE 6: CHARAKTERISTIKA DER 196 PATIENTEN MIT ADENOKARZINOM DES PANKREAS..... | 22 |
| TABELLE 7: ÜBERLEBENSZEITEN DER KOHORTE_P UND KOHORTE_KP | 26 |
| TABELLE 8: ALTERSVERTEILUNG DER KOHORTE_P UND KOHORTE_KP..... | 28 |
| TABELLE 9: GESCHLECHTERVERTEILUNG DER KOHORTE_P UND KOHORTE_KP | 29 |
| TABELLE 10: TUMORSTADIUM BEI ERSTDIAGNOSE FÜR KOHORTE_P UND KOHORTE_KP | 30 |
| TABELLE 11: ERNÄHRUNGSSITUATION KOHORTE_P UND KOHORTE_KP | 30 |
| TABELLE 12: CHEMOTHERAPIEAPPLIKATION IN KOHORTE_P UND KOHORTE_KP | 31 |
| TABELLE 13: ÜBERLEBENSZEITEN DER ZIELKOHORTE IN BEZUG AUF DEN ERHALT | |
| EINER CHEMOTHERAPIE | 34 |
| TABELLE 14: CHARAKTERISTIKA DER ZIELKOHORTE IN BEZUG AUF DEN ERHALT..... | |
| EINER CHEMOTHERAPIE | 36 |
| TABELLE 15: CHEMOTHERAPIEN IM VERGLEICH MIT GEMCITABIN MONOTHERAPIE:..... | |
| ÜBERLEBENSZEITEN | 37 |
| TABELLE 16: ÜBERBLICK DER NICHT ERFÜLLTEN EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN DER VIER | |
| PHASE III-STUDIEN | 40 |
| TABELLE 17: ÜBERLEBENSZEITEN FÜR KOHORTE_SYSE UND KOHORTE_SYSN | 41 |
| TABELLE 18: ÜBERLEBENSZEITEN DER PATIENTEN MIT GEMCITABIN THERAPIE IN BEZUG | |
| AUF DIE STUDIENKRITERIEN..... | 42 |
| TABELLE 19: ÜBERLEBENSZEITEN DER PATIENTEN MIT GEMCITABIN+ERLOTINIB | |
| THERAPIE IN BEZUG AUF DIE STUDIENKRITERIEN | 43 |
| TABELLE 20: ÜBERLEBENSZEITEN DER PATIENTEN MIT FOLFIRINOX THERAPIE IN BEZUG..... | |
| AUF DIE STUDIENKRITERIEN..... | 43 |
| TABELLE 21: ÜBERLEBENSZEITEN DER PATIENTEN MIT GEMCITABIN + NAB-PACLITAXEL | |
| THERAPIE IN BEZUG AUF DIE STUDIENKRITERIEN | 45 |
| TABELLE 22: CHARAKTERISTIKA DER BMI-GRUPPEN ≤ 25 KG/M ² UND $\geq 25,1$ KG/M ² | |
| IM VERGLEICH | 46 |
| TABELLE 23: ZUSAMMENFASSUNG DER CHARAKTERISTIKA DER UNTERSCHIEDLICHEN | |
| BMI-KATEGORIEN | 49 |
| TABELLE 24: CHARAKTERISTIKA DER PATIENTEN MIT ÜBERLEBENSZEITEN > 2 JAHRE..... | |
| BEI PALLIATIVEM THERAPIEKONZEPT | 51 |

| | |
|---|----|
| TABELLE 25: STUDIENDATEN ZU GEMCITABIN, GEMCITABIN + ERLOTINIB, FOLFIRINOX..... UND GEMCITABIN + NAB-PACLITAXEL IM VERGLEICH ZUR ZIELKOHORTE_SYS DER UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK..... | 56 |
| TABELLE 26: ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG DER KOHORTE _P UND _KP..... | 71 |
| TABELLE 27: MITTELWERTE UND MEDIANE FÜR DIE ÜBERLEBENSZEITEN DER KOHORTE _P UND _KP | 71 |
| TABELLE 28: CHI-QUADRAT DER ÜBERLEBENSZEITEN DER KOHORTE _P UND _KP..... | 71 |
| TABELLE 29: MITTELWERTE DES ALTERS DER KOHORTE _P UND _KP..... | 72 |
| TABELLE 30: T-TEST BEI UNABHÄNGIGEN STICHPROBEN, MITTELWERTE DES ALTERS DER KOHORTE _P UND _KP | 72 |
| TABELLE 34: CHI-QUADRAT-TEST DES TUMORSTADIUMS DER KOHORTE _P UND _KP..... | 74 |
| TABELLE 35: MITTELWERTE DES BMI DER KOHORTE _P UND _KP..... | 74 |
| TABELLE 36: T-TEST BEI UNABHÄNGIGEN STICHPROBEN, MITTELWERTE DES BMI DER KOHORTE _P UND _KP | 75 |
| TABELLE 37: ANWENDUNG EINER CHEMOTHERAPIE IN DER KOHORTE _P UND _KP..... | 75 |
| TABELLE 38: CHI-QUADRAT-TEST DER ANWENDUNG EINER CHEMOTHERAPIE IN DER KOHORTE _P UND _KP | 76 |
| TABELLE 39: ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG BEI ERHALT ODER NICHT-ERHALT EINER CHEMOTHERAPIE | 76 |
| TABELLE 40: MITTELWERTE UND MEDIANE FÜR DIE ÜBERLEBENSZEIT BEI ERHALT ODER NICHT-ERHALT EINER CHEMOTHERAPIE..... | 77 |
| TABELLE 41: CHI-QUADRAT BEI ERHALT ODER NICHT-ERHALT EINER CHEMOTHERAPIE..... | 77 |
| TABELLE 42: HÄUFIGKEITEN DER UNTERSCHIEDLICHEN CHEMOTHERAPIEKONZEPTE | 77 |
| TABELLE 43: VARIABLEN DER KAPLAN-MEIER-KURVE ZU DEN UNTERSCHIEDLICHEN CHEMOTHERAPIEKONZEPTE..... | 78 |
| TABELLE 44: ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG DER UNTERSCHIEDLICHEN CHEMOTHERAPIEKONZEPTE | 78 |
| TABELLE 45: MITTELWERTE UND MEDIANE FÜR DIE ÜBERLEBENSZEIT DER UNTERSCHIEDLICHEN CHEMOTHERAPIEKONZEPTE | 78 |
| TABELLE 46: CHI-QUADRAT DER UNTERSCHIEDLICHEN CHEMOTHERAPIEKONZEPTE..... | 79 |
| TABELLE 47: ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG GEMCITABIN UND FOLFIRINOX ... | 79 |
| TABELLE 48: MITTELWERTE UND MEDIANE FÜR DIE ÜBERLEBENSZEIT GEMCITABIN UND FOLFIRINOX..... | 79 |
| TABELLE 49: CHI-QUADRAT BEI GEMCITABIN UND FOLFIRINOX | 79 |
| TABELLE 50: ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG DER ERFÜLLTEN ODER NICHT ERFÜLLTEN EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN | 80 |

| | |
|---|----|
| TABELLE 51: MITTELWERTE UND MEDIANE FÜR DIE ÜBERLEBENSZEIT BEI ERFÜLLTEN ODER NICHT ERFÜLLTEN EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN | 80 |
| TABELLE 52: CHI-QUADRAT BEI ERFÜLLTEN ODER NICHT ERFÜLLTEN EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN..... | 80 |
| TABELLE 53: ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG DER ERFÜLLTEN ODER NICHT ERFÜLLTEN EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN, GEMCITABIN | 80 |
| TABELLE 54: MITTELWERTE UND MEDIANE FÜR DIE ÜBERLEBENSZEIT BEI ERFÜLLTEN ODER NICHT ERFÜLLTEN EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN, GEMCITABIN | 81 |
| TABELLE 55: CHI-QUADRAT BEI ERFÜLLTEN ODER NICHT ERFÜLLTEN EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN, GEMCITABIN | 81 |
| TABELLE 56: ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG DER ERFÜLLTEN ODER NICHT ERFÜLLTEN EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN, | 81 |
| TABELLE 57: MITTELWERTE UND MEDIANE FÜR DIE ÜBERLEBENSZEIT BEI ERFÜLLTEN ODER NICHT ERFÜLLTEN EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN, | 81 |
| TABELLE 58: CHI-QUADRAT BEI ERFÜLLTEN ODER NICHT ERFÜLLTEN..... | 82 |
| TABELLE 59: ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG DER ERFÜLLTEN ODER NICHT ERFÜLLTEN EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN, FOLFIRINOX | 82 |
| TABELLE 60: MITTELWERTE UND MEDIANE FÜR DIE ÜBERLEBENSZEIT BEI ERFÜLLTEN ODER NICHT ERFÜLLTEN EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN, FOLFIRINOX | 82 |
| TABELLE 61: CHI-QUADRAT BEI ERFÜLLTEN ODER NICHT ERFÜLLTEN EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN, FOLFIRINOX..... | 82 |
| TABELLE 62: ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG DER ERFÜLLTEN ODER NICHT ERFÜLLTEN EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN, GEMCITABIN | 83 |
| TABELLE 63: MITTELWERTE UND MEDIANE FÜR DIE ÜBERLEBENSZEIT BEI ERFÜLLTEN ODER NICHT ERFÜLLTEN EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN, GEMCITABIN | 83 |
| TABELLE 64: CHI-QUADRAT BEI ERFÜLLTEN ODER NICHT ERFÜLLTEN..... | 83 |
| TABELLE 65: ZUSAMMENFASSUNG DER FALLVERARBEITUNG DER BMI-GRUPPEN..... | 83 |
| TABELLE 66: MITTELWERTE UND MEDIANE FÜR DIE ÜBERLEBENSZEIT DER BMI-GRUPPEN | 84 |
| TABELLE 67: CHI-QUADRAT-TEST DER BMI-GRUPPEN | 84 |
| TABELLE 68: KORRELATIONEN DER ÜBERLEBENSZEITEN UND DES BMI | 84 |
| TABELLE 69: HÄUFIGKEITEN DER BMI-KATEGORIEN | 84 |

| | |
|---|----|
| TABELLE 70: VARIABLEN DER KAPLAN-MEIER-KURVE DER BMI-KATEGORIEN | 85 |
| TABELLE 71: KOVARIATEN-MITTELWERTE DER BMI-KATEGORIEN | 85 |
| TABELLE 72: MITTELWERTE UND MEDIANE FÜR DIE ÜBERLEBENSZEIT DER BMI-KATEGORIEN.... | 85 |

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| ABBILDUNG 1: METASTASIERUNGSMUSTER DES PANKREASKARZINOMS | 2 |
| ABBILDUNG 2: FLUSSDIAGRAMM DER 196 PATIENTEN MIT DIAGNOSTIZIERTEM..... | |
| PANKREASKARZINOM AM ONKOLOGISCHEN ZENTRUM DER | |
| UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK (ZEITRAUM: JULI 2011 – JUNI 2018)..... | 23 |
| ABBILDUNG 3: THERAPIEZIEL DER 196 PATIENTEN MIT DIAGNOSTIZIERTEM | |
| PANKREASKARZINOM AM ENDE DES ZEITRAUMS DER DATENERFASSUNG..... | 24 |
| ABBILDUNG 4: KAPLAN-MEIER ÜBERLEBENSKURVE MIT LOG-RANK ANALYSE DER | |
| PATIENTEN VON KOHORTE_P UND KOHORTE_KP | 27 |
| ABBILDUNG 5: BOXPLOT ZUR ALTERSVERTEILUNG, -SPANNE UND -MEDIAN DER | |
| KOHORTE_P UND DER KOHORTE_KP | 28 |
| ABBILDUNG 6: FLUSSDIAGRAMM ZUR ZIELKOHORTE UND CHEMOTHERAPIEAPPLIKATION | |
| IN DER ERSTLINIE | 32 |
| ABBILDUNG 7: KAPLAN-MEIER ÜBERLEBENSKURVE MIT LOG-RANK ANALYSE DER | |
| ZIELKOHORTE IN ABHÄNGIGKEIT VOM ERHALT EINER CHEMOTHERAPIE..... | 33 |
| ABBILDUNG 8: BOXPLOT ZUR ALTERSVERTEILUNG, -SPANNE UND MEDIANE DER PATIENTEN..... | |
| MIT UND OHNE CHEMOTHERAPIE | 34 |
| ABBILDUNG 9: KAPLAN-MEIER ÜBERLEBENSKURVE MIT LOG-RANK ANALYSE..... | |
| DER CHEMOTHERAPIEKOMBINATIONEN GEMCITABIN+ERLOTINIB, FOLFIRINOX | |
| UND GEMCITABIN+NAB-PACLITAXEL IM VERGLEICH ZUR GEMCITABIN | |
| MONOTHERAPIE | 38 |
| ABBILDUNG 10 : KAPLAN-MEIER ÜBERLEBENSKURVE MIT LOG-RANK ANALYSE DER | |
| KOHORTE_SYSE UND KOHORTE_SYSN..... | 41 |
| ABBILDUNG 11: KAPLAN-MEIER ÜBERLEBENSKURVE MIT LOG-RANK ANALYSE DER | |
| PATIENTEN MIT FOLFIRINOX THERAPIE MIT ERFÜLLTEN UND NICHT | |
| ERFÜLLTEN STUDIENKRITERIEN | 44 |
| ABBILDUNG 12: KAPLAN-MEIER ÜBERLEBENSKURVE MIT LOG-RANK ANALYSE DER | |
| BMI-GRUPPEN $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ UND $\geq 25,1 \text{ kg/m}^2$ | 47 |
| ABBILDUNG 13: BALKENDIAGRAMM ZU DEN ÜBERLEBENSZEITEN DER BMI-KATEGORIEN..... | 48 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|------------|---|
| A. | Arteria |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| BMI | Body-Mass-Index |
| BRCA | Gensequenz, Breast Cancer |
| bzw. | beziehungsweise |
| CA 19-9 | Carboanhydrase Antigen 19-9 |
| cm | Zentimeter |
| d.h. | das heißt |
| dl | Deziliter |
| DNA | Desoxynukleinsäure |
| ECOG Score | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score |
| e.V. | eingetragener Verein |
| FOLFIRINOX | Medikamentenkombination aus 5- Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan, Oxaliplatin |
| FOLFOX | Medikamentenkombination aus Fluoruracil, Folinsäure, Oxaliplatin |
| ggf. | gegebenenfalls |
| HER1/EGFR | Rezeptor-Tyrosinkinase |
| IBM SPSS | Statistical Package for the Social Sciences |
| kg | Kilogramm |
| KPS | Karnofsky Performance Status |
| l | Liter |
| LF | Lokal fortgeschrittenes Stadium |
| LK | Lymphknoten |
| M | Männlich |
| max. | Maximum |
| MET | Metastasiertes Stadium |

| | |
|----------------|---|
| mFOLFIRINOX | modifizierte Variante von FOLFIRINOX |
| mg | Milligramm |
| min. | Minimum |
| ml | Milliliter |
| mm | Millimeter |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| m ² | Quadratmeter |
| n | Anzahl |
| nab | an Albumin gebundene Form eines Medikaments |
| OFF-Protokoll | Chemotherapiekombination Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure |
| o.g. | oben genannt |
| OS | <i>overall survival</i> , Gesamtüberleben |
| p | Wert der Signifikanz |
| PARP | Poly-ADP-ribose-Polymerase |
| Sig | Signifikanz |
| SPARC | <i>secreted protein acidic and rich in cysteine</i> |
| Std | Standard |
| TNM | Ausdehnung der Tumorerkrankung: Primärtumor, Nodalstatus, Metastasierung |
| UICC | Union Internationale Contre le Cancer |
| v.a. | vor allem |
| vs. | versus |
| W | weiblich |
| WBC | White Blood Cell Count |
| WHO | World Health Organisation |
| z.B. | zum Beispiel |
| µg | Mikrogramm |
| µL | Mikroliter |
| 5-FU | 5-Fluorouracil |
| 5-FU/FA | 5-Fluorouracil mit Folinsäure |

Weitere Abkürzungen

| | |
|-----------------|--|
| Zielkohorte_sys | Systemtherapie in palliativer Situation: Gemcitabin oder Gemcitabin + Erlotinib oder FOLFIRINOX oder Gemcitabin + nab-Paclitaxel |
| Kohorte_syse | Studieneinschluss (theoretisch) möglich |
| Kohorte_sysn | Studieneinschluss nicht möglich |
| Kohorte_kk | kuratives Therapiekonzept |
| Kohorte_kp | palliatives Therapiekonzept im Rezidiv |
| Kohorte_p | palliatives Therapiekonzept |

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die weibliche Sprachform verzichtet.
Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für beide Geschlechter.

I. EINLEITUNG

1.1 KENNZAHLEN UND KLINIK DES PANKREASKARZINOMS

Das Pankreaskarzinom weist nach Daten aus dem Jahr 2018 des Robert Koch-Instituts eine Inzidenz von 9,86 pro 100.000 Einwohner bei Männern beziehungsweise 9,16 pro 100.000 Einwohner bei Frauen pro Jahr auf und gehört zu den vier häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland (Stand 2022) [1]. Mit einem relativen 5-Jahres Überleben von 10% beschreibt es die schlechteste Überlebensprognose unter diesen. Eine Erklärung hierfür kann im schnellen Wachstum und der frühen Metastasierung liegen, die schlechte Prognose ist aber auch durch das späte Erkennen der Erkrankung bedingt. Da das Pankreaskarzinom erst in einem fortgeschrittenen Stadium zu Symptomen führt, verschiebt sich der Diagnosezeitpunkt nach hinten.

Zu den potentiellen Symptomen zählen Schmerzen im Epigastrium mit möglicher Ausstrahlung in den Rücken, sowie ein Verschlussikterus bei Cholestase (häufiger bei einer Tumorlokalisierung im Pankreaskopf). Außerdem treten unspezifische Beschwerden im Abdomen wie Völlegefühl, Meteorismus und vor allem Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust auf. Hinweisend können auch Veränderungen des Glukosestoffwechsels (beispielsweise ein neu diagnostizierter *Diabetes mellitus*) oder unprovizierte Thrombosen und Embolien sein [2]. Zusätzlich zum Primärtumor können Metastasen *per continuitatem* in die Nachbarorgane vordringen bzw. es kann eine lymphogene oder hämatogene Streuung entstehen. Durch das Pfortadersystem bedingt kommt es häufig zu Lebermetastasen, die zu Ikterus oder Leberinsuffizienz führen können. Bei Metastasierung in die Lunge kann Husten und Dyspnoe verursacht werden. Zusätzlich sind Aszites bei Peritonealkarzinosen, Knochenschmerzen bei Skelettmetastasen und neurologische Symptome bei zerebraler Metastasierung möglich [2] [3]. Die häufigsten Metastasierungen sind in Abbildung 1 veranschaulicht.

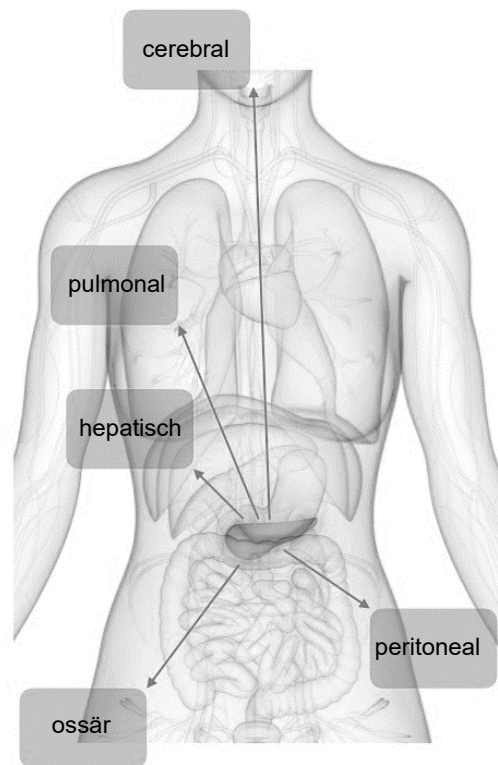


Abbildung 1: Metastasierungsmuster des Pankreaskarzinoms

Bildquelle: istock/magicmine, modifiziert

Siegel und Miller beschreiben in Daten von 2022 einen Anteil von lediglich 13% der Pankreaskarzinome, die in einem lokalisierten, beziehungsweise 29%, im lokal fortgeschrittenen und damit potentiell resektablem Stadium diagnostiziert werden und so kurativ behandelt werden könnten [4]. Folglich wird der Großteil der Patienten in einem palliativen Kontext behandelt, der meist eine Chemotherapie beinhaltet. Aufgrund der Tatsache, dass nach primär kurativer Behandlung bei ungefähr 87% ein Rezidiv auftritt [5], wird auch für diese Patienten der palliative Intention zur Behandlungsrealität.

Somit hat für den größten Teil der Patienten mit Pankreaskarzinom die Therapie eine palliative Zielsetzung, und diese Patienten werden als Zielkohorte in der vorliegenden Arbeit, bezogen auf die Behandlungsrealität an der Universitätsmedizin Rostock, analysiert.

1.2 STADIENEINTEILUNG DES PANKREASKARZINOMS

Die Klassifikation des Pankreaskarzinoms erfolgt gemäß TNM Einteilung der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) von 2018 [6] (siehe Tabelle 1), die jedoch meist nur am Resektionspräparat exakt bestimmbar ist.

Tabelle 1: TNM-Stadien gemäß UICC 2018

| | |
|-----|---|
| TX | Primärtumor nicht beurteilbar |
| T0 | Kein Anhalt für Primärtumor |
| TIS | Carcinoma in situ |
| T1 | Tumor begrenzt auf Pankreas, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung |
| T2 | Tumor begrenzt auf Pankreas, mehr als 2 cm in größter Ausdehnung |
| T3 | Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior |
| T4 | Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior |
| | |
| NX | Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar |
| N0 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden |
| | |
| MX | Fernmetastasen nicht beurteilbar |
| M0 | Keine Fernmetastasen |
| M1 | Fernmetastasen vorhanden |

Im klinischen Setting ebenso wie in vielen prospektiven und retrospektiven Studien wird die Einteilung - den Kriterien der Bildgebung folgend - vereinfachend vorgenommen: Unterschieden wird zwischen „lokal begrenztem Stadium“ (aus chirurgischer Sicht resektabel oder borderline resektabel),

„lokal fortgeschrittenem Stadium“ und „metastasiertem Stadium“ (beides nicht resektabel).

Auch die für diese Arbeit herangezogenen Studien zur palliativen Chemotherapie des Pankreaskarzinoms (siehe Kapitel 1.4.2-1.4.5) beziehen sich hauptsächlich auf diese Einteilung. Daher werden für die palliative Situation im Folgenden die Stadien „lokal fortgeschritten“ (LF) und „metastasiert“ (MET) verwendet [7].

1.3 KURATIVE THERAPIEKONZEPTE FÜR DAS PANKREASKARZINOM

Eine Operation und somit eine kurative Behandlung wird nur bei resektabler Tumorausdehnung, d.h. einer lokalen Ausbreitung ohne Infiltration der naheliegenden Gefäße oder von anderen wichtigen Strukturen und bei Fehlen von Fernmetastasen, in Betracht gezogen [8]. Für die histologische Diagnose und zur Beschreibung einer inkompletten oder kompletten Entfernung des Tumors wird die R-Klassifikation [9] verwendet, wie in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Residualbefunde nach Resektion des Pankreaskarzinoms

| | |
|----|---|
| R0 | kein Resttumor |
| R1 | mikroskopischer Residualtumor an den Schnittträgern |
| R2 | makroskopischer Tumor oder nicht entfernte Metastasen |

Die Größe der Schnittträger wird analog zum Rektumkarzinom als *R0 wide* (>1 mm tumorfreier Resektionsrand) und *R0 narrow* (Resektionsrand \leq 1 mm tumorfrei) definiert [10]. Ein kuratives Konzept kann bei R0 und teilweise bei R1 weiterverfolgt werden, eine Tumorfreiheit des Patienten durch die adjuvante / additive Chemotherapie gehalten oder erreicht werden. Als adjuvante Behandlung wird, je nach ECOG Status, mFOLFIRINOX (eine modifizierte Version der FOLFIRINOX Therapie, siehe Kapitel 1.4.4), beziehungsweise Gemcitabin empfohlen [11]. Weitere Optionen sind Gemcitabin + Capecitabin [12] und 5-FU [11].

Bei einem R2 Befund wechselt das Therapieziel zu einem palliativen Behandlungskonzept, da die Möglichkeit einer Tumorfreiheit nicht weiter als primäre Behandlungsintention gelten kann.

1.4 PALLIATIVE THERAPIEKONZEPTE FÜR DAS PANKREASKARZINOM

1.4.1 ERSTLINIENTHERAPIE

Sollten die Kriterien für das kurative Behandlungskonzept nicht erfüllt sein, stehen verschiedene Substanzen zur palliativen Behandlung zur Verfügung.

Während 5-FU seit 1988 [13] in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms eingesetzt wurde, war 1997 mit Gemcitabin erstmalig ein neuer Wirkstoff verfügbar. Danach gab es für zehn Jahre keine durchgreifenden Entwicklungen, bis ab 2007 wieder Fortschritte in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms erzielt wurden, v.a. durch die Anwendung von Kombinationstherapien.

Derzeit wird Gemcitabin als Monotherapie [14] und in Kombination mit dem Tyrosin-Kinase Inhibitor Erlotinib [15] oder mit nab-Paclitaxel [16] zur Behandlung eingesetzt. Zudem stellt die Medikamentenkombination aus 5-FU, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin (FOLFIRINOX) [17] eine Option dar.

In Tabelle 3 sind die jeweiligen Angaben für das mediane Überleben der Studien 1.4.2-1.4.5 einander gegenübergestellt, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Tabelle 3: Überlebenszeiten in den Phase III-Studien

| Therapieprotokoll | Medianes OS (Monate) |
|----------------------------------|-------------------------|
| Gemcitabin [14] | 5,65 |
| Gemcitabin + Erlotinib [15] | 6,24 |
| FOLFIRINOX [17] | 11,10 |
| Gemcitabin + nab-Paclitaxel [16] | 8,50 |

OS overall survival

1.4.2 GEMCITABIN

Als palliative Chemotherapie für das fortgeschrittene Pankreaskarzinom wurde 1997 Gemcitabin in einer Phase III-Studie von Burris und Moore [14] etabliert. Das Medikament ist ein Nukleosid-Analogon, das durch Phosphorylierung zu Difluorodeoxycytidin wird. Durch Akkumulation wird die Synthese der Desoxynukleinsäure (*desoxynucleinacid*, DNA) blockiert und somit eine Zellteilung verhindert. Des Weiteren wird vermutet, dass die Ribonukleotid-Reduktase durch den Verbrauch von Desoxyribonukleotid-Triphosphaten verlangsamt wird.

Es zeigten sich für die Behandlung mit Gemcitabin im Vergleich zur Behandlung mit 5-FU ein verlängertes medianes Gesamtüberleben (OS) von 5,65 anstatt 4,41 Monaten [14]. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde durch die Therapie mit Gemcitabin um 5 Wochen auf insgesamt 9 Wochen erweitert [14]. Zudem wurde eine 12-Monats-Überlebensrate von 18% beschrieben, im Gegensatz zu 2% mit 5-FU [14].

1.4.3 GEMCITABIN+ ERLOTINIB

2007 wurde eine Phase III-Studie von Moore und Goldstein [15] veröffentlicht, bei der die Monotherapie mit Gemcitabin mit Gemcitabin + Erlotinib verglichen wurde. Das Medikament Erlotinib ist ein Tyrosinkinase-Rezeptor (HER1/EGFR)-Ligand und blockiert diesen Rezeptor. Pankreaskarzinomzellen weisen häufig eine vermehrte Ausprägung dieser Rezeptoren auf [18], die den Vorgang der Zellteilung induzieren können. Die pharmakokinetischen Eigenschaften des Medikaments (Clearance, Area Under The Curve) zeigten eine hohe Variabilität in früheren Studien [19].

In der o.g. Studie ergab sich ein medianes OS von 6,24 Monaten für Gemcitabin + Erlotinib im Vergleich zu 5,91 Monaten in der Monotherapie [15]. Das mediane progressionsfreie Intervall wurde mit einer Hazard Ratio von 0,77 signifikant verlängert (Kombination: 3,8 Monate vs. Monotherapie: 3,6 Monate). Die 12-Monats-Überlebensrate wurde von 17% auf 23% angehoben [15].

1.4.4 FOLFIRINOX

Im Jahr 2011 publizierten Conroy und Desseigne [17] eine Phase III-Studie zur Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms mit Gemcitabin im Vergleich zu FOLFIRINOX. Als

Pyrimidinanalogon wirkt 5-FU als Antimetabolit der DNA-Polymerase, Folinsäure bewirkt eine Blockade der Thymilidatsynthase. Irinotecan hemmt die Topoisomerase 1. Oxaliplatin bewirkt als alkylierende Substanz eine Quervernetzung der DNA-Einzel- und Doppelstränge, was zur Störung der Matrixfunktion und der DNA-Synthese führt. Ein Synergismus der Substanzen konnte vorab *in vitro* nachgewiesen werden [20] [21].

In der zulassungsrelevanten Phase III-Studie konnte das mediane OS von 6,80 Monaten bei Therapie mit Gemcitabin auf 11,10 Monate bei Therapie mit FOLFIRINOX verlängert werden [17]. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 3,30 Monaten für die Behandlung mit Gemcitabin und bei 6,40 Monaten für die Behandlung mit FOLFIRINOX [17]. Des Weiteren lag das 12-Monats-Überlebens bei 48,4% mit FOLFIRINOX im Vergleich zu 20,6% mit Gemcitabin [17].

1.4.5 GEMCITABIN + NAB-PACLITAXEL

Im Jahr 2013 erschien eine Phase III-Studie zu Gemcitabin in Kombination mit nab-Paclitaxel in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms [16]. Bei einer erhöhten Expression von *secreted protein acidic and rich in cysteine* (SPARC) im duktalem Adenokarzinom des Pankreas wurden Parallelitäten mit demselben überexprimierten Protein und einer wachstumshemmenden Wirkung von nab-Paclitaxel, wie beispielsweise Brust- und Lungentumoren, gesehen [22]. Mit der Kombinationstherapie konnte in präklinischen *in vivo* Studien zudem eine erhöhte intratumorale Gemcitabin Konzentration im Vergleich zur Gemcitabin Monotherapie nachgewiesen werden [23] [24].

Die Kombination mit Gemcitabin + nab-Paclitaxel führte klinisch zur signifikanten Verlängerung des medianen OS (8,50 Monate vs. 6,70 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (5,50 Monate vs. 3,70 Monate) [16]. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass Patienten mit ungünstiger Ausgangslage (beispielsweise durch bereits vorhandene Metastasierung oder lokal weit fortgeschrittenem Tumor) am meisten von der Kombinationstherapie profitierten, sowohl in Bezug auf den Progress, als auch auf das Risiko zu versterben [16].

1.4.6 WEITERE THERAPIELINIEN

Bei Progress des Tumors während eines Therapieregimes wird dieses beendet. Aber auch andere Faktoren wie Nebenwirkungen, psychische Belastung oder der Wunsch des Patienten können zu einem Therapieabbruch führen.

Bei Therapieversagen kann eine Zweit- und in der Folge auch Dritttherapie erwogen werden. Bei Gemcitabin-basierter Therapie in der Erstlinie wurde regelmäßig eine 5-FU basierte Kombination verwendet, wie beispielsweise das OFF-Protokoll mit Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure [25]. Nach Publikation der NAPOLI-1-Studie im Jahr 2016 etablierte sich zudem die Kombination von liposomalem Irinotecan, 5-FU und Folinsäure als Folgetherapie [26].

Das Konzept der alleinigen *Best Supportive Care* stellt eine Alternative dar, die auch anstelle der Erstlinienchemotherapie angewendet werden kann. Hier werden die krankheitsbedingten Symptome behandelt, die Krankheit selbst jedoch nicht spezifisch therapiert.

1.4.7 THERAPIEENTSCHEIDUNG

Bei der Entscheidungsfindung zum Beginn der Chemotherapie stellt neben den Organfunktionen auch die *Fitness* des Patienten eine wichtige Komponente dar. Die *Fitness* wird standardisiert charakterisiert durch den *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score* (ECOG Score) [27] (Tabelle 4) oder den *Karnofsky Performance Status* (KPS) [27] (Tabelle 5). Eine Empfehlung zur Chemotherapiegabe wird bei einem ECOG Score von 0 bis 2 und einem KPS ab 70% gegeben. Hieran orientieren sich auch die zuvor zitierten Studien in 1.4.2-1.4.5. Bei einem schlechteren Gesundheitszustand der Patienten ist ein Nutzen der Chemotherapie als fraglich anzusehen.

Tabelle 4: ECOG Score

| | |
|---|---|
| 0 | Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung. |
| 1 | Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z. B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich. |
| 2 | Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen. |

| | |
|---|---|
| 3 | Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden. |
| 4 | Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden. |
| 5 | Tod |

Tabelle 5: Karnofsky Performance Status

| | |
|------|--|
| 100% | Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung |
| 90% | Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome |
| 80% | Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome |
| 70% | Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen |
| 60% | Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, benötigt gelegentlich fremde Hilfe |
| 50% | Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenschwägerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig |
| 40% | Betllägerig, spezielle Pflege erforderlich |
| 30% | Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig |
| 20% | Schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich |
| 10% | Moribund, Krankheit schreitet schnell fort |
| 0% | Tod |

1.4.8 PALLIATIVMEDIZIN

Durch das häufig im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostizierte Pankreaskarzinom bietet die Palliativmedizin, in unterschiedlichem Ausmaß, für eine Vielzahl der Patienten bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine wichtige Behandlungsoption. Jedoch erhalten nicht immer alle Patienten den entsprechenden Kontakt. Auch zunächst kurativ behandelte Patienten können im Laufe ihrer fortschreitenden Krankheit dieser Therapieform bedürfen. In der Definition der World Health Organisation (WHO) wird die Palliativmedizin als ein „Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien“ beschrieben, die mit „Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art“ [28]. Es wird angestrebt, für Patienten mit nicht kurativ behandelbarem Pankreaskarzinom nicht nur palliative Chemotherapien durchzuführen, sondern schon im frühen Krankheitsverlauf den Begriff der palliativen Versorgung als Möglichkeit der Unterstützung, wie der Palliativstation, aber auch der Spezialisierten oder Allgemeinen Ambulanten Palliativversorgung und weiterer Disziplinen, dem Patienten nahe zu bringen [29]. Aspekte der palliativen Versorgung umfassen unterstützende Maßnahmen und Symptomkontrolle, unter anderem komplexe Schmerztherapien, Gallengangsableitungen, Behandlung der exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz und das Entgegenwirken von Kachexie sowie Erschöpfungssymptomen [2]. Werden diese Maßnahmen alleinig, also ohne palliative Chemotherapie, durchgeführt, werden sie unter dem Begriff *Best Supportive Care* zusammengefasst.

1.5 ERNÄHRUNGSSITUATION UND BODY-MASS-INDEX

Die Ernährungssituation von Patienten mit Pankreaskarzinom stellt einen wichtigen Faktor bei der Entstehung sowie beim Verlauf der Krankheit dar.

Eine allgemeine Definition der Ernährungssituation erfolgt über den Body-Mass-Index (BMI). Hierbei wird das Körpergewicht durch die Größe in Quadratmetern geteilt.

Folgende Einteilung kann anhand des BMI vorgenommen werden:

BMI bis 18,5 kg/m² Untergewicht,

BMI von 18,5 kg/m² bis 25 kg/m² Normalgewicht,

BMI von 25 kg/m² bis 30 kg/m² Präadipositas,

BMI über 30 kg/m² Adipositas.

Der Einfluss des BMI auf die Entstehung des Pankreaskarzinoms wird in einer prospektiven Untersuchung von Calle und Rodriguez aus dem Jahr 2003 beschrieben: Es wurden ab 1982 über 16 Jahre hinweg die Todesursachen von Probanden dokumentiert, die zu Beginn der Untersuchung an keiner Krebserkrankung litten und der Zusammenhang mit ihrem ursprünglichen BMI untersucht. Bei einem BMI > 40 kg/m² lag das relative Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu versterben bei Männern bei 1,49 und bei Frauen bei 2,76 im Vergleich zum normalgewichtigen Patienten [30]. In einer neueren randomisierten Kohortenstudie mit über 7000 Probanden je Kohorte aus 2017 stieg das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken um 35% pro Standardabweichung (zusätzliche 4,6 kg/m²) im BMI an [31]. Ein ähnlicher Zusammenhang wurde bereits 2001 von Michaud und Giovannucci dokumentiert [32]. Ein hoher BMI wurde somit als Risikofaktor identifiziert, was in Anbetracht der gesellschaftlichen Entwicklung und ansteigenden Anzahl an Menschen mit Übergewicht eine wichtige Einflussgröße darstellt.

Während des Krankheitsverlaufs des Pankreaskarzinoms kommt es häufig zur Veränderung der Ernährungssituation der Patienten. Reduzierter Appetit, Übelkeit, Diarrhoe und gegebenenfalls ein Mangel an pankreatischen Enzymen kann zum Gewichtsabfall bis hin zur Kachexie führen. In der Literatur finden sich unterschiedliche Definitionen der Kachexie, in der Arbeit von Fearon und Voss wurde sie als Kombination von Gewichtsverlust, vermindertem Appetit und generalisierter Entzündungsreaktion, die mit einer Reduktion der Muskelkraft, des Allgemeinzustandes und der Lebensqualität einhergeht beschrieben [33]. Es wurde ebenfalls versucht das Krankheitsbild in Scores zu fassen, diese haben sich jedoch nicht durchgesetzt [34].

Bei bis zu 88% der beobachteten Patienten einer retrospektiven Analyse von 2017 mit einem Pankreaskarzinom konnte ein Gewichtsverlust dokumentiert werden. Unter diesen erfüllten bis zu drei Viertel der Patienten die Kriterien einer tumorassoziierten Kachexie. Am stärksten war dies bei einem hohen ursprünglichen BMI der Fall. Ein Einfluss auf die Überlebensraten war jedoch erst ab einem Verlust von >10% des Ursprungsgewichts nachweisbar [35].

II. ZIELSTELLUNG

Nach der Erstzulassung von Gemcitabin im Jahr 1997, und damit einer Chemotherapie speziell für die palliative Behandlung des Pankreaskarzinoms, stand die Entwicklung neuer Medikamente und eine mögliche Verbesserung der Prognose der Patienten mit Pankreaskarzinom lange still. In den letzten zehn Jahren kam Bewegung in die Therapieoptionen für diese Erkrankung, die weiterhin durch eine schlechte Prognose gekennzeichnet war. Neue Therapieoptionen für das Pankreaskarzinom in der nicht-kurativen Situation umfassen Chemotherapiekombinationen, aber auch verbesserte supportive Möglichkeiten und eine Ausweitung der palliativmedizinischen Versorgungsstrukturen.

Um den Einfluss der verschiedenen Therapieoptionen in der klinischen Realität zu beschreiben, erfolgte eine retrospektive Analyse der Krankheitsverläufe von Pankreaskarzinompatienten aus dem Onkologischen Zentrum der Universitätsmedizin Rostock für den Zeitraum 2011 bis 2018. Die Zielkohorte wurde dabei von den Patienten mit Pankreaskarzinom gebildet, die keine kurative Therapie erhielten. Diese Kohorte der Patienten mit einer palliativen Behandlungssituation stellte den größten Anteil der Erkrankten dar und stand ebenfalls im Fokus der meisten neuen klinischen Studien für das Pankreaskarzinom. Schwerpunkt der Arbeit war die Beschreibung der Anwendung neuer Chemotherapieprotokolle und deren Auswirkungen für die Patienten aus der klinischen Realität heraus, losgelöst von Studienbedingungen. Dabei sollten Generalisierbarkeit und Vergleichbarkeit der Anwendung der Chemotherapieprotokolle zwischen aktuellen multizentrischen Studien und der klinischen Realität ausgewertet und die externe Validität der Protokolle evaluiert werden.

Darüber hinaus wurde der Ernährungsstatus der Patienten als ausgewählter Aspekt der supportiven Versorgung betrachtet. Hieraus wurden Schlussfolgerungen für Behandlungsstrategien abgeleitet.

Zusätzlich wurden Patienten mit sehr langem Überleben (Überlebenszeiten von über zwei Jahren) als Subgruppe näher beschrieben, um potentielle Überlebensvorteile darzustellen.

Endpunkt für die Analysen war die Überlebenszeit der Patienten mit Pankreaskarzinom, die sich einer palliativen Behandlungsintention unterzogen.

III. MATERIAL UND METHODEN

3.1 DATENERFASSUNG

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine monozentrische Analyse an Patienten des Onkologischen Zentrums der Universitätsmedizin Rostock. Alle Patienten mit Diagnose eines Adenokarzinoms des Pankreas während eines Zeitraums von sieben Jahren (Diagnosestellung von Juli 2011 bis einschließlich Juni 2018) wurden retrospektiv ausgewertet. Die Universitätsmedizin Rostock erfasst diese Patienten im elektronischen Tumordokumentationssystem, weshalb dieses als Primärquelle diente und durch Aktenrecherche ergänzt wurde. Die Dokumentation der Diagnosen, Operationen und Chemotherapien wurde fortführend ergänzt und die Inanspruchnahme der palliativen Versorgung und gegebenenfalls der Zeitpunkt des Versterbens erfasst.

Der Beginn der Überlebenszeiten wurde durch das festgehaltene Diagnosedatum gesetzt. Bei Auftreten eines Rezidivs wurde dieser Zeitpunkt als Start der Überlebenszeiten im palliativen Setting verwendet. Bei nicht ausreichender Dokumentation dieses Datums musste auf den Beginn einer palliativen Chemotherapie zurückgegriffen werden.

Als Endpunkt der Beobachtung und der Überlebenszeiten wurde das dokumentierte Todesdatum verwendet, falls dieses nicht vorhanden war, wurde der letzte dokumentierte Patientenkontakt genommen. Der letzte Abfragezeitpunkt war der 15.01.2019. Somit ergibt sich eine maximal mögliche nachvollziehbare Zeit von 90 Monaten (2700 Tage), beziehungsweise eine minimale von 6 Monaten (180 Tage) für den einzelnen Patienten.

3.2 DATENANALYSE

Folgende Parameter wurden erhoben:

- Zeitpunkt der Diagnose
- Geschlecht
- Alter bei Erstdiagnose beziehungsweise bei Beginn der palliativen Behandlungssituation
- Beginn der palliativen Behandlungssituation
- ECOG Score oder KPS zu Beginn der palliativen Behandlungssituation
- BMI zu Beginn der palliativen Behandlungssituation
- Laborparameter zu Beginn der palliativen Behandlungssituation:
 - Hämoglobin
 - Thrombozytenzahl
 - Leukozytenzahl
 - Neutrophile Granulozytenzahl
 - Bilirubin
 - Aspartat-Aminotransferase (AST)
 - Alanin-Aminotransferase (ALT)
 - Prothrombinzeit
 - partielle Thromboplastinzeit
 - Kreatinin
- Operationen
- Ergebnis der Histologie
- Metastasierung
- Chemotherapien der Erst-, Zweit- und Drittlinie
- andere Therapien, z.B. Radiotherapie
- Begründungen des Therapiewechsels und des Therapieendes
- Inanspruchnahme der palliativen Versorgung
- Zeitpunkt des Versterbens
- Zeitpunkt des letzten Kontaktes

3.3 PATIENTENKOLLEKTIV

Das Patientenkollektiv bestand aus den Patienten, die sich im genannten Zeitraum von Juli 2011 bis einschließlich Juni 2018 mit einem Adenokarzinom des Pankreas im Onkologischen Zentrum der Universitätsmedizin Rostock vorstellten. Hierzu zählten Patienten, für die initial ein kuratives Konzept oder ein palliativer Behandlungsansatz bestand.

3.4 ZIELKOHORTE

Die Zielkohorte bildeten alle Patienten mit einem palliativen Therapiekonzept. Dieses wurde entweder zum Zeitpunkt der Diagnose (Kohorte_p) oder im Verlauf der Erkrankung bei Auftreten eines Rezidivs nach initial kurativem Konzept (Kohorte_kp) begonnen. Die Patienten erhielten entweder eine palliative Chemotherapie oder alleinig ein supportives und palliativmedizinisches Behandlungskonzept.

Bei Inanspruchnahme einer palliativen Chemotherapie wurde die Erstlinientherapie erfasst. Dabei wurden folgende Therapieregime näher betrachtet: Gemcitabin, Gemcitabin + Erlotinib, FOLFIRINOX sowie Gemcitabin + nab-Paclitaxel (Kohorte_sys). Es wurde analysiert, inwieweit die Ein- und Ausschlusskriterien der publizierten Studien auch von den Patienten in der klinischen Realität erfüllt wurden.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien entsprechend der Angaben in den jeweiligen Publikationen sind im Folgenden dargestellt:

3.4.1 GEMCITABIN: EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Improvements in Survival and Clinical Benefit With Gemcitabine as First-Line Therapy for Patients With Advanced Pancreas Cancer: A Randomized Trial [14]

- Palliative Behandlungsintention
- Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium
- Keine vorherige Chemotherapie
- Vorherige Strahlentherapie erlaubt, sofern der Progress außerhalb des Bestrahlungsgebiets beurteilt werden konnte
- KPS \geq 50 %
- Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen

- Leukozyten $\geq 3,500/\mu\text{L}$
- Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{L}$
- Hämoglobin $\geq 9,5 \text{ mg/dL}$
- Bilirubin gesamt $\leq 2,0 \text{ mg/dL}$
- AST, ALT $\leq 3x$ oberer Normwert
- Kreatinin $\leq 1,5 \text{ mg/dL}$

Zusätzlich mindestens eines der Kriterien:

- KPS $\leq 79\%$
- Analgesie $\geq 10 \text{ mg Morphinäquivalent/Tag}$
- Schmerz auf Memorial Pain Assessment Card $\geq 20 \text{ mm}$

3.4.2 GEMCITABIN + ERLOTINIB: EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

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 [15]

- Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium
- Keine vorherige Chemotherapie, bis auf 5-FU oder Gemcitabin im Rahmen einer Radiochemotherapie
- Vorherige Strahlentherapie mit einem Abstand von mindestens 4 Wochen erlaubt, sofern Dokumentation des Progresses
- ECOG Score 0-2
- Normwertige Parameter der Hämatologie
- Adäquate Nierenfunktion
- Adäquate Leberfunktion

3.4.3 FOLFIRINOX: EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer [17]

- Metastasiertes Stadium
- Keine zerebralen oder meningealen Metastasen
- Keine vorherige Chemotherapie
- Keine vorherige Strahlentherapie
- Alter 18-75 Jahre

- ECOG Score 0-1
- Neutrophile Granulozyten $\geq 1500/\mu\text{L}$
- Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{L}$
- Bilirubin $\leq 1,5x$ oberer Normwert
- Serumkreatinin $\leq 1,36$ mg/dL
- Keine klinisch relevanten Herz-/Kreislaufkrankungen
- Keine gastrointestinalen Erkrankungen (chronisch und akut)
- Keine akute Infektion
- Kein Zweitmalignom bis auf das *in situ* Cervixkarzinom oder Basaliom
- Keine Schwangerschaft
- Keine Stillzeit

3.4.4 GEMCITABIN + NAB-PACLITAXEL: EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine [16]

- Metastasiertes Stadium
- Zerebrale Metastasen bei Größenstabilität zugelassen
- Keine vorherige Chemotherapie bis auf 5-FU oder Gemcitabin im Rahmen einer adjuvanten Radiochemotherapie
- Mindestens 6 Monate Abstand zur adjuvanten Radio-(chemo)therapie
- Beginn des 1. Zyklus innerhalb von 6 Wochen nach Diagnosestellung
- Alter ≥ 18 Jahre
- KPS $\geq 70\%$
- Neutrophile Granulozyten $\geq 1500/\mu\text{L}$
- Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{L}$
- Hämoglobin ≥ 9 g/dL
- Bilirubin normwertig
- ALT, AST $\leq 2x$ oberer Normwert
- Serumkreatinin normwertig
- Prothrombinzeit, partielle Thromboplastinzeit normwertig
- Kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko
- Keine pneumologische Vorerkrankung
- Keine aktive akute/chronische Infektion
- Kein Zweitmalignom in den letzten fünf Jahren, bis auf ein *in-situ* Stadium der Krankheit, ein Basaliom oder Plattenepithelkarzinom der Haut
- Keine chronische Leukämie

- Keine Schwangerschaft
- Keine Stillzeit
- Keine Dauermedikation mit Phenprocoumon
- Keine Operation innerhalb der letzten 4 Wochen

3.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Alle Daten wurden in IBM SPSS 25.0 übertragen, hiermit analysiert und die Ergebnisse graphisch dargestellt.

Zur deskriptiven Datenanalyse wurden absolute und relative Häufigkeiten, Median, Mittelwert und Standardabweichung verwendet.

Die Unabhängigkeit zweier Variablen wurde mit dem Chi-Quadrat sowie dem Exakten Test nach Fisher überprüft.

Bei der Darstellung eines linearen Zusammenhangs zweier Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson angewandt.

Endpunkt für die vergleichenden Analysen war das mediane Gesamtüberleben. Dieses wurde definiert als Zeitraum von der Feststellung einer palliativen Therapiesituation (Erstdiagnose des Pankreaskarzinoms oder Rezidiv nach kurativem Behandlungsansatz - falls letzteres nicht ausdrücklich dokumentiert war, wurde auf den Beginn der palliativen Chemotherapie zurückgegriffen) bis zum Versterben oder letzten Vorstellungszeitpunkt des Patienten. Zur Berechnung und zum Vergleich der Überlebenszeiten sind Kaplan-Meier-Kurven angewandt worden, welche mithilfe des Log-Rank-Tests einander gegenübergestellt wurden. Die Hazard Ratio und Cox-Regression wurden zum Vergleich der momentanen Ereignisraten genutzt.

Bei allen Berechnungen wurde die Signifikanz als

$p \leq 0,05$ signifikant

$p \leq 0,01$ sehr signifikant

$p \leq 0,001$ höchst signifikant

charakterisiert.

IV. ERGEBNISSE

4.1 ZUSAMMENSETZUNG DER ZIELKOHORTE

Während des untersuchten Zeitraums von Juli 2011 bis einschließlich Juni 2018 wurde bei 196 Patienten die Diagnose eines Adenokarzinoms des Pankreas am Onkologischen Zentrum der Universitätsmedizin Rostock gestellt. Die Charakteristika sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Das längste nachvollziehbare Zeitintervall für einen Patienten betrug im Rahmen der Auswertung 5,74 Jahre (2094 Tage), das kürzeste 0,005 Jahre (2 Tage), der Median lag bei 0,678 Jahren (247,5 Tage).

Für 41 Patienten, entsprechend 23%, war kein Sterbedatum innerhalb des Beobachtungszeitraums dokumentiert.

Bei 108 Patienten (55%) lag bereits zum Diagnosezeitpunkt eine Situation ohne kurativen Ansatz vor, sodass ein palliatives Therapieziel gesetzt wurde (Kohorte_p). Von den 88 Patienten (45%) mit zum Diagnosezeitpunkt kurativem Therapieziel (Kohorte_k) änderte sich dieses für 37 in ein palliatives Therapiekonzept (Kohorte_kp), entsprechend 19% aller Patienten. Lediglich bei 51 Patienten (26%) war das Konzept bis zur letzten Datenerhebung als kurativ zu bezeichnen (Kohorte_kk).

Tabelle 6: Charakteristika der 196 Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas

| Geschlechter- Verteilung | | Altersverteilung (Jahre) | | | Verteilung in der Zielkohorte Kohorte_ | | |
|-----------------------------|-------------|-----------------------------|------|------|--|-------------|--------------|
| M | W | Median | Min. | Max. | kk | kp | p |
| 119 (61%) | 77 (39%) | 69 | 35 | 85 | 51 (26%) | 37 (19%) | 108 (55%) |

Kohorte_kk kuratives Therapiekonzept, Kohorte_kp palliatives Therapiekonzept im Rezidiv, Kohorte_p palliatives Therapiekonzept

Die Zielkohorte wurde aus Kohorte_p und Kohorte_kp gebildet und umfasste damit 145 Patienten.

Abbildung 2 zeigt die Verteilung und den Verlauf der Behandlungskonzepte für alle Patienten des untersuchten Zeitraums. Die Breite der Balken stellt die Größe der Kohorten graphisch dar.

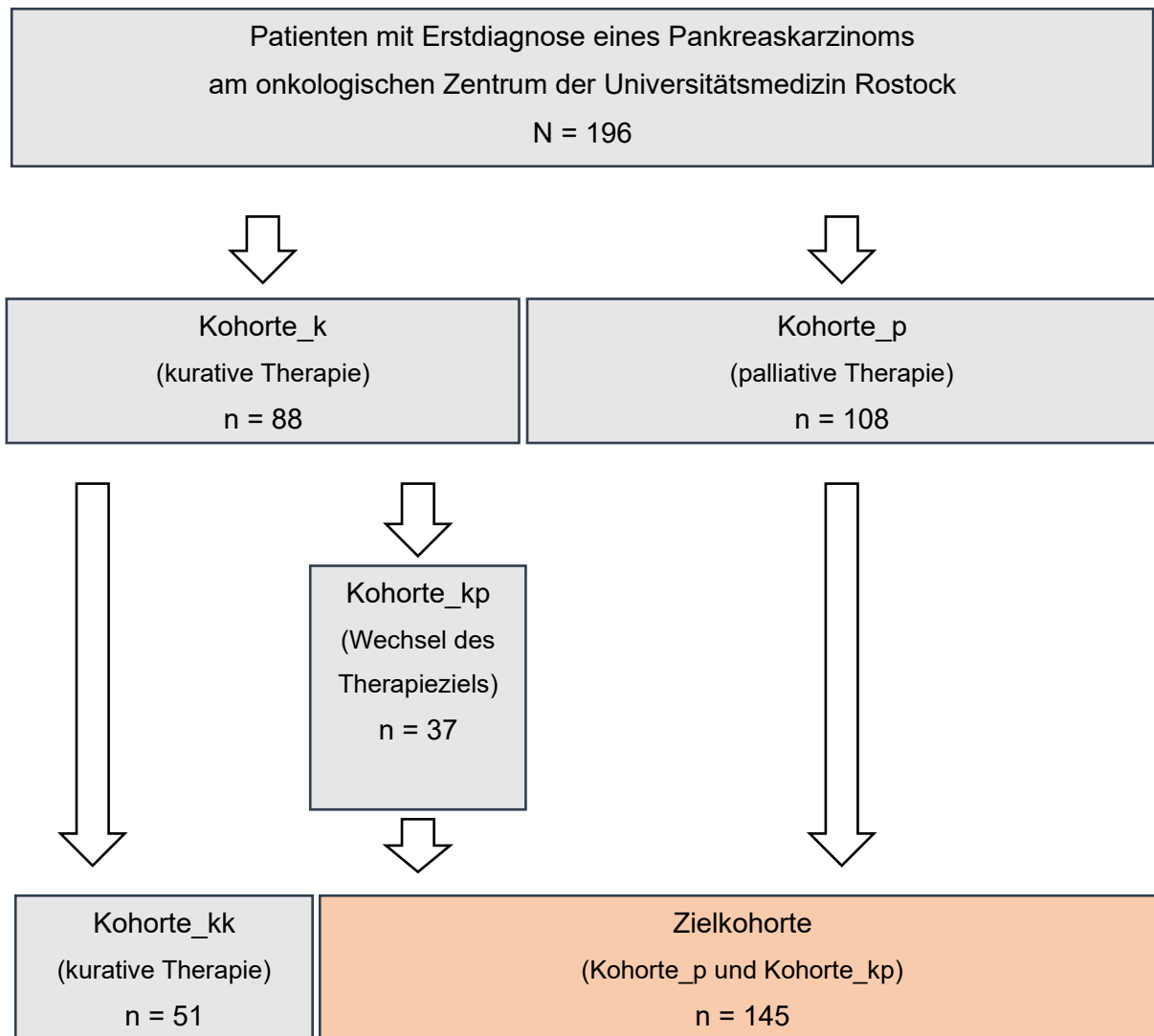


Abbildung 2: Flussdiagramm der 196 Patienten mit diagnostiziertem Pankreaskarzinom am Onkologischen Zentrum der Universitätsmedizin Rostock (Zeitraum: Juli 2011 – Juni 2018)

In Abbildung 3 ist die Verteilung der Therapieziele für die Patienten am Ende des Zeitraums der Datenerfassung prozentual dargestellt.

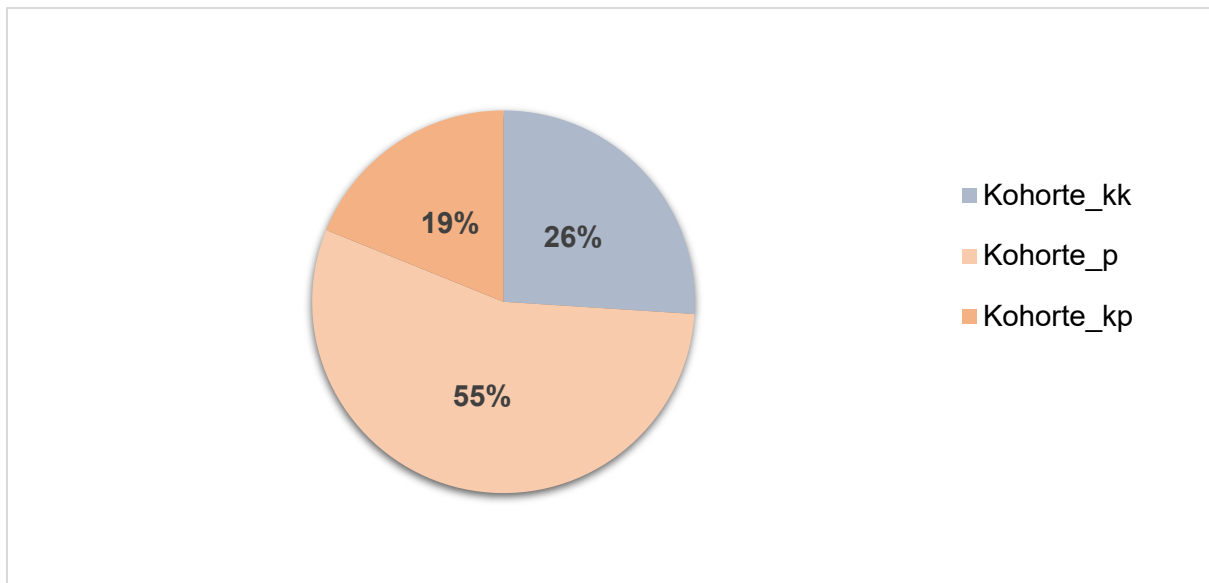


Abbildung 3: Therapieziel der 196 Patienten mit diagnostiziertem Pankreaskarzinom am Ende des Zeitraums der Datenerfassung

Kohorte_kk kuratives Therapiekonzept, Kohorte_p palliatives Therapiekonzept, Kohorte_kp palliatives Therapiekonzept im Rezidiv

4.2 UNTERGRUPPEN DER ZIELKOHORTE IM VERGLEICH

Die Zielkohorte der Patienten mit palliativer Behandlungsintention setzt sich aus zwei Untergruppen zusammen. Sie enthält die Kohorte_p mit Patienten, die seit dem Zeitpunkt der Erstdiagnose eine palliative Therapie erhielten (n = 108), und die Kohorte_kp mit Patienten, die zuerst in kurativer Intention behandelt worden sind (n = 37).

Alle Berechnungen der Überlebenszeiten beziehen sich auf die jeweils individuellen Daten des Beginns der palliativen Behandlungsintention des Patienten. Dies entspricht dem Diagnosedatum für die Kohorte_p, und dem Datum eines Rezidivs beziehungsweise, falls nicht eindeutig dokumentiert, dem Beginn einer palliativen Chemotherapie für die Kohorte_kp. Da die beiden Untergruppen als eine Zielkohorte zusammengefasst wurden, erfolgte anschließend die Signifikanztestung, um statistische Verzerrungen auszuschließen.

4.2.1 ÜBERLEBENSZEITEN

Als Ereignis wurde der Eintritt des Todes definiert. Dieses trat bei 87% (n = 126) der Patienten der Zielkohorte innerhalb des untersuchten Zeitraums ein. Innerhalb der Untergruppen lag der Anteil in der Kohorte_p bei 86% (n = 93) und in der Kohorte_kp bei 89% (n = 33). Für 19 Patienten war kein Todesereignis verzeichnet, daher wurden die Daten zum letzten Kontaktdaten zensiert.

Der Median der Überlebenszeiten lag bei 194 Tagen für die Zielkohorte. Für die Kohorte_p betrug er 165 Tage, für die Kohorte_kp 206 Tage. In Tabelle 7 sind die genannten Ergebnisse aufgeführt.

Im Vergleich durch den Log-Rank Test konnte bei der Verteilung der Überlebensfunktionen der Untergruppen eine Signifikanz von 0,291 festgestellt werden. Sie ist nicht statistisch relevant, weshalb im Folgenden beide Untergruppen als eine Kohorte, die Zielkohorte, gewertet werden können.

Tabelle 7: Überlebenszeiten der Kohorte_p und Kohorte_kp

| | Anzahl (n) | Anzahl der Todesfälle (n) | Median | OS (Tage) Min. | Max. | Signifikanz im Log-Rank |
|-------------|---------------|---------------------------------|--------|----------------------|------|-------------------------------|
| Kohorte_p | 108 | 93 | 165 | 2 | 1001 | - |
| Kohorte_kp | 37 | 33 | 206 | 9 | 1996 | - |
| Zielkohorte | 145 | 126 | 194 | - | - | 0,291 |

OS *Overall survival*, Kohorte_p palliatives Therapiekonzept, Kohorte_kp palliatives Therapiekonzept im Rezidiv

Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 4 zeigt beide Untergruppen der Zielkohorte im Vergleich der Überlebenszeiten. Die Kohorte_p ist als blaue Kurve, die Kohorte_kp als rote Kurve dargestellt. Bei nicht eingetretenem Tod wurde eine Zensur vorgenommen, veranschaulicht mithilfe eines vertikalen Balkens. Es ist das kumulative Überleben gegen die Zeit in Tagen aufgetragen.

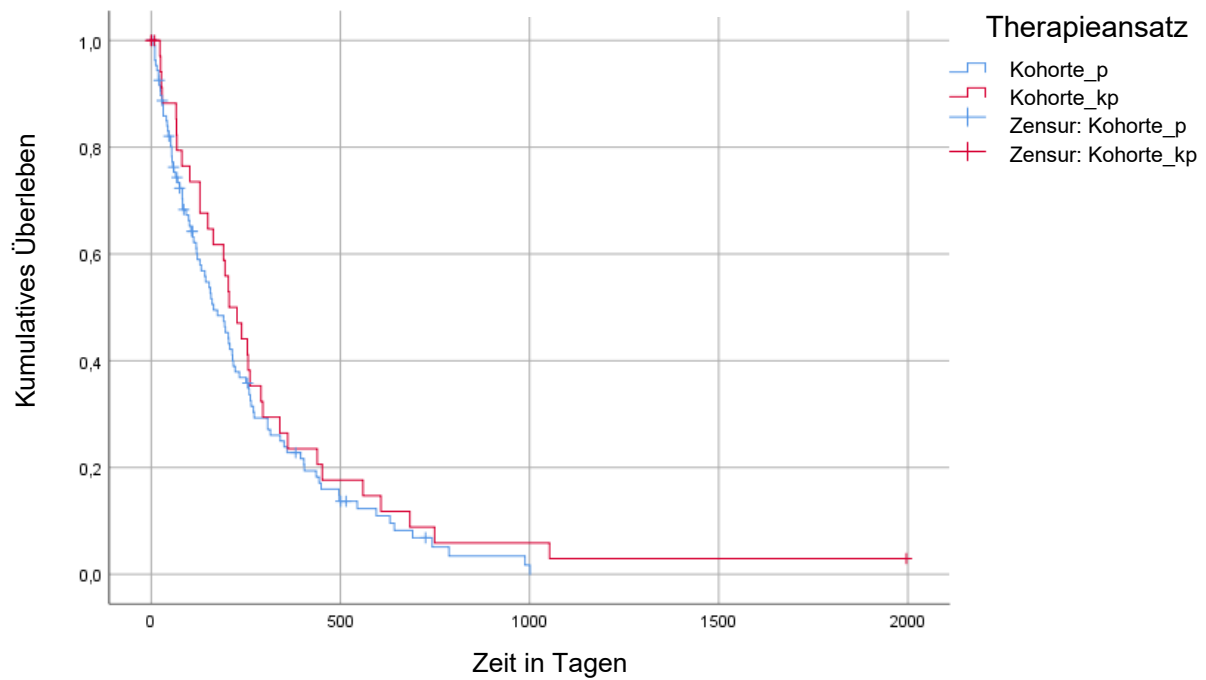


Abbildung 4: Kaplan-Meier Überlebenskurve mit Log-Rank Analyse der Patienten von Kohorte_p und Kohorte_kp

Kohorte_p palliatives Therapiekonzept, Kohorte_kp palliatives Therapiekonzept im Rezidiv

$p = 0.291$

4.2.2 ALTERSVERTEILUNG

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose betrug in Kohorte_p im Mittel 66,6 Jahre. Für die Kohorte_kp waren es im Mittel 65,3 Jahre. Im Vergleich der Mittelwerte mithilfe des T-Tests ergab sich eine Signifikanz von 0,502. Diese ist statistisch nicht signifikant. Folglich können beide Untergruppen im Folgenden als eine Kohorte, die Zielkohorte, gewertet werden. Tabelle 8 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 8: Altersverteilung der Kohorte_p und Kohorte_kp

| | Anzahl | Alter (Jahre) | | Signifikanz im T-Test |
|-------------|--------|---------------|-----------|-----------------------|
| | (n) | Mittelwert | Min. Max. | |
| Kohorte_p | 108 | 66,6 | 35 85 | - |
| Kohorte_kp | 37 | 65,3 | 46 82 | - |
| Zielkohorte | 145 | 66,3 | 35 85 | 0,502 |

Kohorte_p palliatives Therapiekonzept, Kohorte_kp palliatives Therapiekonzept im Rezidiv

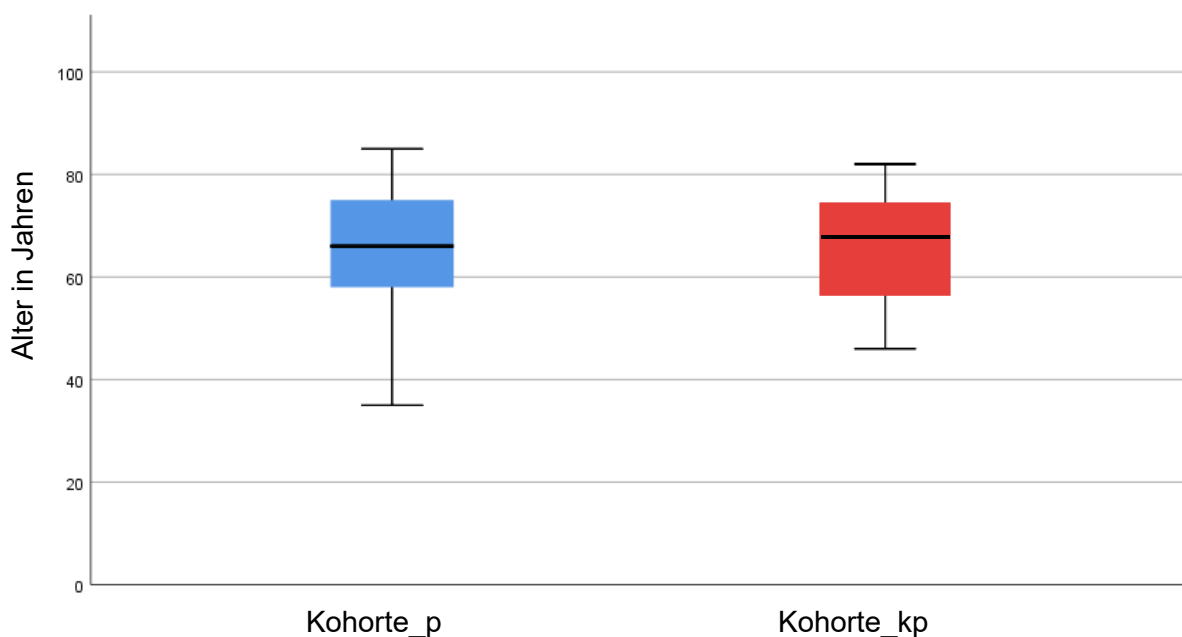


Abbildung 5: Boxplot zur Altersverteilung, -spanne und -median der Kohorte_p und der Kohorte_kp

Kohorte_p palliatives Therapiekonzept, Kohorte_kp palliatives Therapiekonzept im Rezidiv

$p = 0,502$

Abbildung 5 veranschaulicht im Boxplot beide Untergruppen mit ihren jeweiligen Altersverteilungen. Links in blau ist die Kohorte_p, rechts in rot die Kohorte_kp dargestellt. Es ist das Alter in Jahren an der Y-Achse markiert. Das Minimum sowie das Maximum der Altersdaten der jeweiligen Kohorten ist durch die vertikalen Linien veranschaulicht und zeigt in Kohorte_p eine größere Spanne als in Kohorte_kp. Die Boxen sind durch das erste und das dritte Quartil begrenzt und veranschaulichen die interquartile Range der beiden Kohorten. Der Median des Alters ist innerhalb dieser Range durch einen horizontalen Balken markiert. In der Kohorte_p lag dieser bei 66 Jahren, in der Kohorte_kp bei 68 Jahren. Anhand dieser

Darstellung ist zu erkennen, dass das Alter der Kohorten kaum voneinander abweicht, wie auch schon im T-Test zum Vergleich der Mittelwerte zuvor gezeigt wurde.

4.2.3 GESCHLECHTERVERTEILUNG

Die Kohorte_p umfasst 66 Männer und 42 Frauen, woraus sich ein Verhältnis von 1,6:1 ergibt. In der Kohorte_kp befinden sich 19 Männer und 18 Frauen mit einem Verhältnis von 1,06:1. Im Chi-Quadrat Test wurde eine Signifikanz von 0,298 errechnet, welche nicht statistisch relevant ist. Auch der Exakte Test nach Fisher zeigte keinen signifikanten Unterschied der beiden Untergruppen mit einem Wert von 0,336. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Beide Untergruppen können im Folgenden als eine Zielkohorte gewertet werden.

Tabelle 9: Geschlechterverteilung der Kohorte_p und Kohorte_kp

| | Anzahl (n) | | | Signifikanz im Chi-Quadrat Test | Signifikanz im Exakten Test nach Fisher |
|-------------|---------------|--------|--------|--|--|
| | Insgesamt | Männer | Frauen | | |
| Kohorte_p | 108 | 66 | 42 | - | - |
| Kohorte_kp | 37 | 19 | 18 | - | - |
| Zielkohorte | 145 | 85 | 60 | 0,298 | 0,336 |

Kohorte_p palliatives Therapiekonzept, Kohorte_kp palliatives Therapiekonzept im Rezidiv

4.2.4 TUMORSTADIUM

Zum Zeitpunkt der Diagnose befanden sich 88% (n = 95) der Patienten der Kohorte_p in einem metastasierten Stadium. Bei zwei Patienten (entsprechend 1,8%) konnte retrospektiv keine Zuordnung erfolgen. In der Kohorte_kp lag mit Beginn der palliativen Therapiephase bei 78% (n = 29) der Patienten eine Metastasierung vor, für einen Patienten war die genaue Zuordnung nicht möglich. Im Chi-Quadrat Test wurde eine statistisch nicht relevante Signifikanz von 0,352 errechnet. Der Exakte Test nach Fisher ergab eine Signifikanz von 0,293, welche ebenfalls nicht relevant ist. Die beiden Untergruppen können demnach als eine Zielkohorte gelten. Tabelle 10 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 10: Tumorstadium bei Erstdiagnose für Kohorte_p und Kohorte_kp

| | Insgesamt | Anzahl (n) | | | unbekanntes Stadium | Signifikanz im Chi-Quadrat Test | Signifikanz im Exakten Test nach Fisher |
|-------------|-----------|---------------|-----|---|------------------------|--|--|
| | | LF | MET | | | | |
| Kohorte_p | 108 | 11 | 95 | 2 | - | - | |
| Kohorte_kp | 37 | 7 | 29 | 1 | - | - | |
| Zielkohorte | 145 | 18 | 124 | 3 | 0,352 | 0,293 | |

LF lokal fortgeschritten, MET metastasiert, Kohorte_p palliatives Therapiekonzept, Kohorte_kp palliatives Therapiekonzept im Rezidiv

4.2.5 ERNÄHRUNGSSITUATION

In der Kohorte_p konnte bei 97 Patienten der BMI zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erhoben werden, entsprechend 89% der Patienten. In der Kohorte_kp galt dies für 84% (31 Patienten), die für die folgenden Analysen berücksichtigt sind. Der Mittelwert der Kohorte_p lag bei 25,4 kg/m², in der Kohorte_kp lag er bei 26,8 kg/m². Im T-Test zum Vergleich der Mittelwerte errechnete sich eine Signifikanz von 0,129. Dies ist statistisch nicht relevant, daher können die beiden Untergruppen im Folgenden als eine Kohorte gesehen werden.

Tabelle 11: Ernährungssituation Kohorte_p und Kohorte_kp

| | Anzahl | | BMI (kg/m ²) | | Spannbreite | Signifikanz im T-Test |
|-------------|--------|------------|-----------------------------|------|-------------|-----------------------------|
| | (n) | Mittelwert | Min. | Max. | | |
| Kohorte_p | 97 | 25,4 | 16,6 | 45,0 | 28,4 | - |
| Kohorte_kp | 31 | 26,8 | 24,8 | 38,5 | 13,7 | - |
| Zielkohorte | 128 | 25,7 | - | - | - | 0,129 |

Kohorte_p palliatives Therapiekonzept, Kohorte_kp palliatives Therapiekonzept im Rezidiv

4.2.6 CHEMOTHERAPIEAPPLIKATION

In der Kohorte_p wurde bei 63% der Patienten (n = 68) eine Chemotherapie zur palliativen Behandlung der Tumorerkrankung verabreicht. In der Kohorte_kp erhielten 60% (n = 22) diese Form der Therapie. Die restlichen 38%, beziehungsweise 40%, wurden im Sinne des *best-supportive-Care* Konzeptes behandelt. Im Chi-Quadrat Test konnte mit einer Signifikanz von 0,705 eine statistische Relevanz ausgeschlossen werden. Im Exakten Test nach Fisher betrug die Signifikanz 0,7, die ebenfalls nicht relevant ist. Diese Ergebnisse werden in Tabelle 12 zusammengefasst. Beide Untergruppen können als eine Kohorte gewertet werden.

Tabelle 12: Chemotherapieapplikation in Kohorte_p und Kohorte_kp

| | Insgesamt | Anzahl (n) Chemotherapie | | Signifikanz im Chi-Quadrat Test | Signifikanz Im Exakten Test nach Fisher |
|-------------|-----------|--------------------------------|------|---------------------------------------|--|
| | | ja | nein | | |
| Kohorte_p | 108 | 68 | 40 | - | - |
| Kohorte_kp | 37 | 22 | 15 | - | - |
| Zielkohorte | 145 | 90 | 55 | 0,705 | 0,7 |

Kohorte_p palliatives Therapiekonzept, Kohorte_kp palliatives Therapiekonzept im Rezidiv

4.3 ANWENDUNG EINER CHEMOTHERAPIE IN DER ZIELKOHORTE

Die nachfolgende Abbildung 6 veranschaulicht die Gabe von Chemotherapien für die Patienten der Zielkohorte. Die Breite der Balken ist hierbei proportional zur Anzahl der Patienten in den jeweiligen Gruppen.

Folgende Chemotherapien sind von besonderer Relevanz für die weiteren Analysen (Zielkohorte_sys) und werden in den Kapiteln 4.4 und 4.5 genauer beschrieben.

- Monotherapie mit Gemcitabin
- Kombination aus Gemcitabin + Erlotinib
- Kombination FOLFIRINOX
- Kombination aus Gemcitabin + nab-Paclitaxel

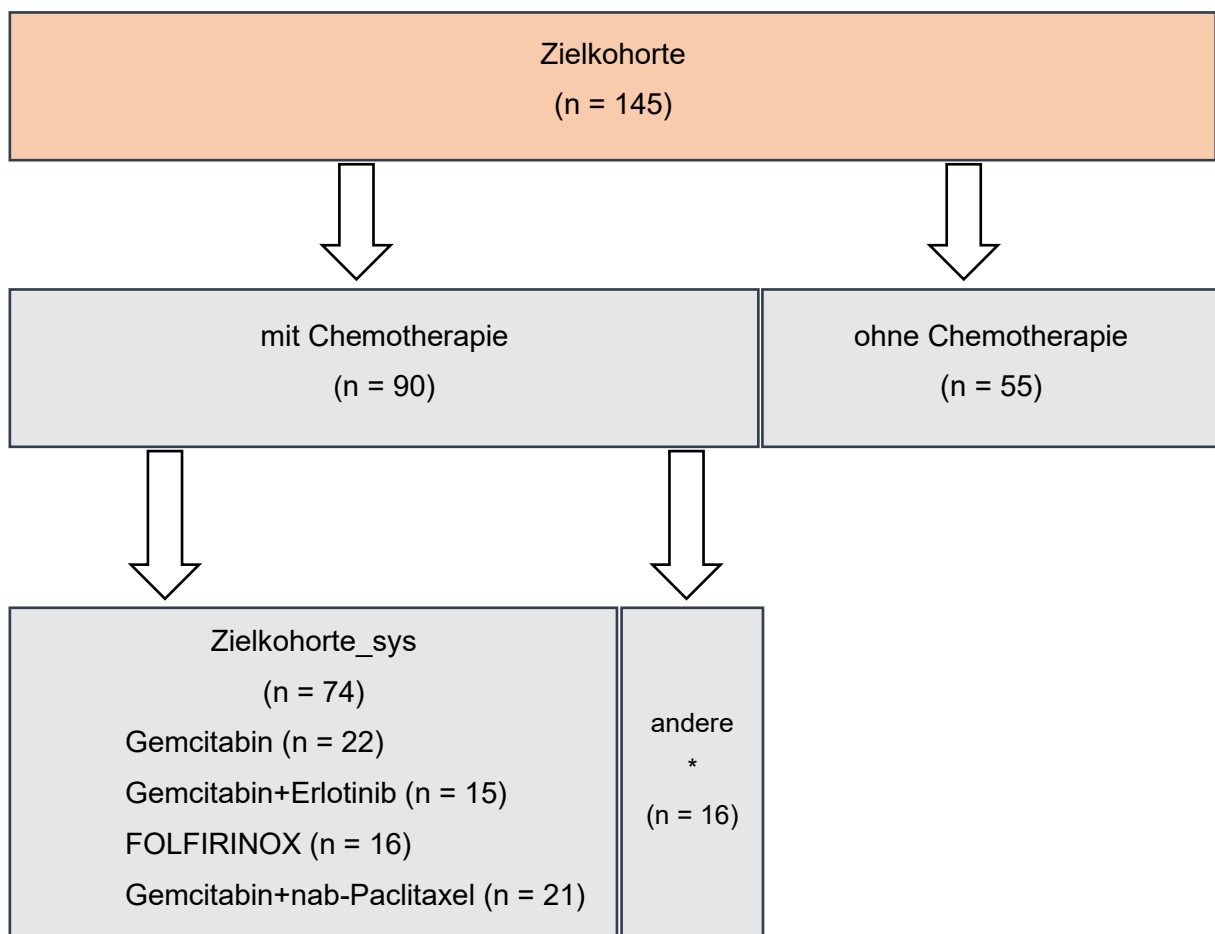


Abbildung 6: Flussdiagramm zur Zielkohorte und Chemotherapieapplikation in der Erstlinie

* 5-FU/FA, FOLFOX, Capecitabin, Gemcitabin + Capecitabin, Docetaxel, Gemcitabin + Irinotecan
Zielkohorte_sys (Systemtherapie in palliativer Situation mit Gemcitabin oder Gemcitabin + Erlotinib oder FOLFIRINOX oder Gemcitabin + nab-Paclitaxel)

In der Zielkohorte erhielten 62% der Patienten (n = 90) während des untersuchten Zeitraums eine Chemotherapie. Bei 38% der Patienten (n = 55) wurde keine Chemotherapie zur Behandlung eingesetzt.

Die mediane Überlebenszeit für die Zielkohorte betrug 194 Tage. In der Kohorte mit Chemotherapie lag dieser Wert bei 259 Tagen, für Patienten ohne Chemotherapie betrug das mediane Überleben 67 Tage. Mittels Log-Rank Test wurden beide Überlebensfunktionen verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass mit einer Signifikanz von $< 0,001$ ein statistisch höchst relevanter Unterschied der beiden Gruppen besteht (siehe Tabelle 13). Der Erhalt einer Chemotherapie, gleich welcher Art, stellt somit einen Überlebensvorteil dar. Die nachfolgende Abbildung 7 der Kaplan-Meier-Kurve zeigt die beiden Zielkohorten im Vergleich, wobei die Zielkohorte mit Chemotherapie in rot darstellt ist, die der Patienten, die keine Chemotherapie erhielten, in blau. Das kumulative Überleben ist über die Zeit in Tagen aufgetragen, Zensuren sind als vertikale Balken gekennzeichnet.

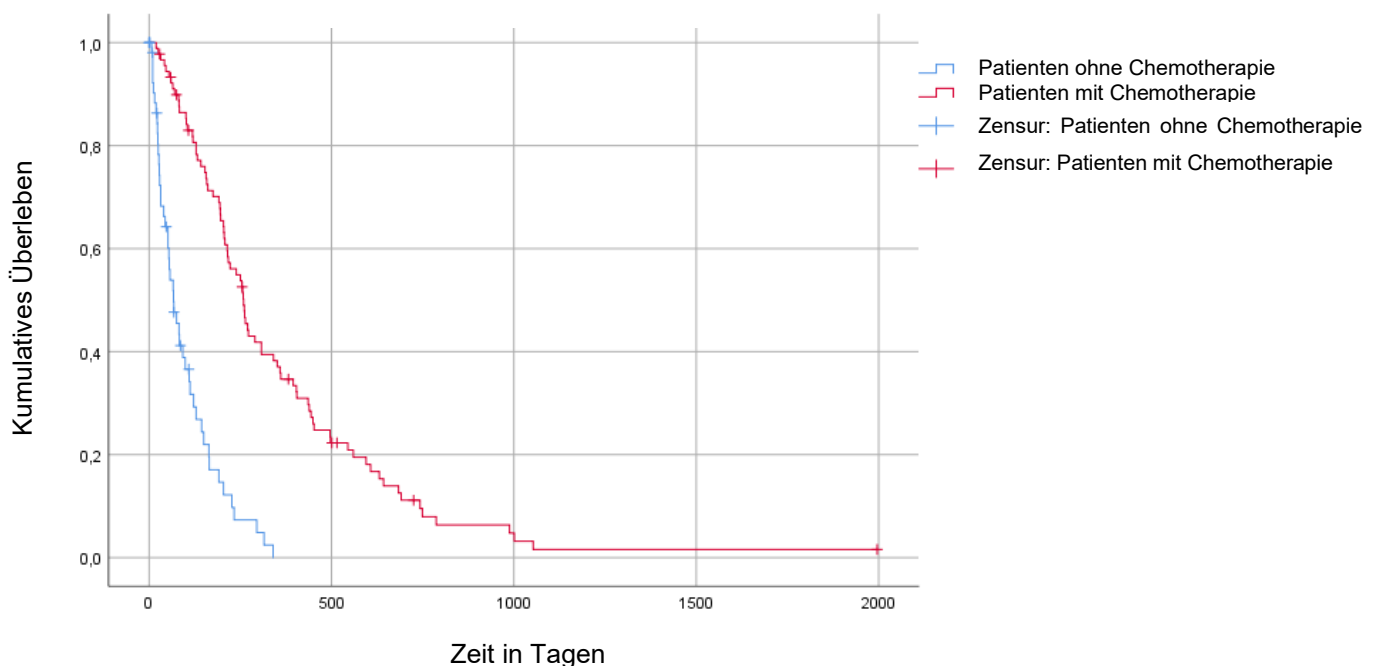


Abbildung 7: Kaplan-Meier Überlebenskurve mit Log-Rank Analyse der Zielkohorte in Abhängigkeit vom Erhalt einer Chemotherapie

$p < 0.001$

Tabelle 13: Überlebenszeiten der Zielkohorte in Bezug auf den Erhalt einer Chemotherapie

| | Anzahl (n) | Anzahl der Todesfälle (n) | OS (Tagen) | | | Signifikanz im Log-Rank |
|------------------------|---------------|---------------------------------|---------------|------|------|-------------------------------|
| | | | Median | Min. | Max. | |
| Chemotherapie | 90 | 80 | 259 | 19 | 1996 | - |
| Keine Chemotherapie | 55 | 46 | 67 | 2 | 340 | - |
| Zielkohorte | 145 | 126 | 194 | - | - | 0,000 |

OS overall survival

Die Mittelwerte des Alters unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p = 0,704$). Er lag bei der Patientengruppe mit Chemotherapie bei 64,01 Jahren, ohne Chemotherapie bei 69,96 Jahren. Die Altersspanne der Gruppe mit Erhalt einer Chemotherapie lag bei 47 Jahren, ohne Chemotherapie waren es 34 Jahre.

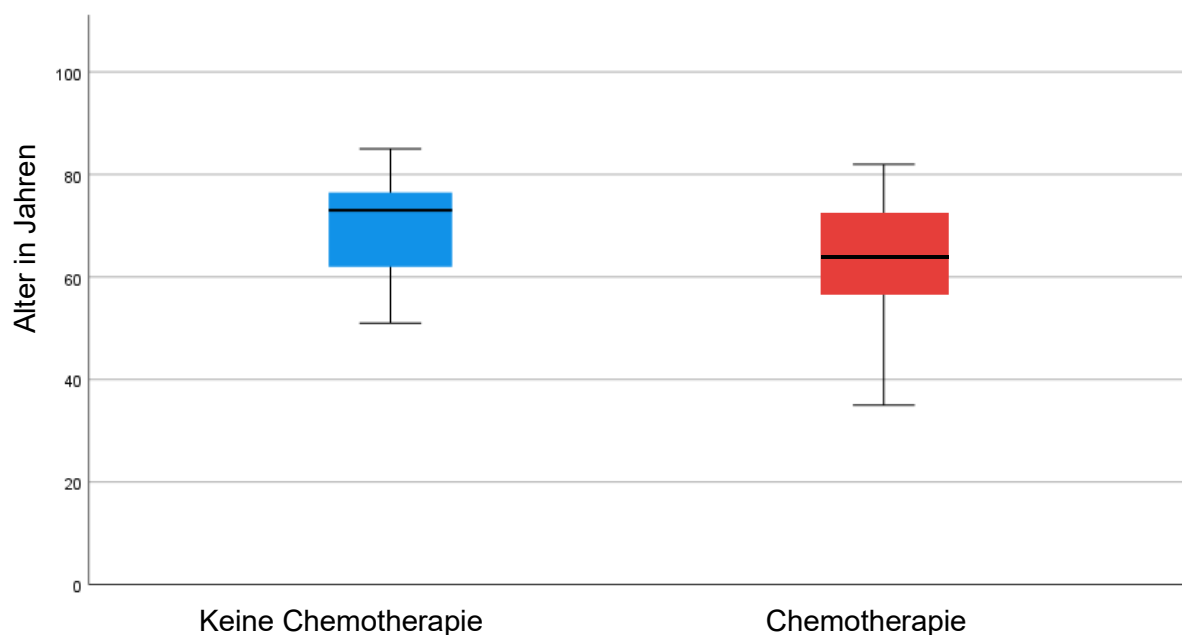


Abbildung 8: Boxplot zur Altersverteilung, -spanne und Mediane der Patienten mit und ohne Chemotherapie

$p = 0.704$

Abbildung 8 veranschaulicht im Boxplot beide Patientengruppen mit ihren jeweiligen Altersverteilungen. Links in blau sind Patienten ohne Erhalt einer Chemotherapie, rechts in rot die Patientengruppe mit Erhalt einer Chemotherapie aufgeführt. Das Alter ist in Jahren an der

Y-Achse markiert. Das Minimum sowie das Maximum der Altersdaten der jeweiligen Gruppen ist durch die vertikalen Linien veranschaulicht und zeigt in der Gruppe mit erhaltener Chemotherapie eine größere Spannweite als bei der Gruppe ohne Chemotherapie. Die Boxen sind durch das erste und das dritte Quartil begrenzt und veranschaulichen die interquartile Range der beiden Patientengruppen. Der Median des Alters ist innerhalb dieser Range durch einen horizontalen Balken markiert. In der Patientengruppe mit Erhalt einer Chemotherapie lag dieser bei 73 Jahren, in der Patientengruppe ohne Chemotherapie bei 63,5 Jahren. Es ist zu erkennen, dass diese Werte der Gruppen mehr voneinander abweichen, als der Mittelwert mit dazugehörigem T-Test vermuten lassen. Da der Median jedoch stärker durch Ausreißer der Werte beeinflusst wird und in den Altersspannen sichtbar ist, dass diese durchaus vorhanden sind, ist der Mittelwert hier ein verlässlicheres Maß zum Vergleich der Altersstrukturen der Patientengruppen.

Das Geschlechterverhältnis (W:M) war mit 1:1,6 bei erhaltener Chemotherapie und 1:1,3 ohne Chemotherapie im Chi-Quadrat Test nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,572$).

Die Tumorstadien waren bei drei der Patienten nicht mehr retrospektiv nachvollziehbar. In der Gruppe mit erhaltener Chemotherapie war das Pankreaskarzinom zum Zeitpunkt der Diagnose bei 81 Patienten metastasiert (90%), von den Patienten ohne Chemotherapie wiesen 43 Patienten (78%) ein metastasiertes Stadium auf.

Bei 128 Patienten konnte ein BMI zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nachvollzogen werden. Die jeweiligen Mittelwerte der Patienten mit Erhalt einer Chemotherapie ($23,5 \text{ kg/m}^2$) und der Patienten ohne Chemotherapie ($24,9 \text{ kg/m}^2$) waren mit einer Signifikanz von 0,602 im T-Test nicht statistisch relevant unterschiedlich.

Tabelle 14 stellt die Charakteristika der Zielkohorte für Patienten mit Chemotherapie und Patienten ohne Chemotherapie zusammenfassend dar.

Tabelle 14: Charakteristika der Zielkohorte in Bezug auf den Erhalt einer Chemotherapie

| | Mittelwert <i>Alter</i> (Jahre) | Signifikanz im T-Test <i>Alter</i> | Altersspanne (Jahre) | Geschlechter verteilung (n) | | Signifikanz im Chi- Quadrat Test <i>Geschlecht</i> | Tumor- stadium LF MET | | Mittelwert in kg/m ² <i>BMI</i> | Signifikanz im T-Test <i>BMI</i> |
|---------------------|---------------------------------------|---|-------------------------|-----------------------------------|----|--|-----------------------------|-----|---|---|
| | | | | M | W | | | | | |
| Chemotherapie | 64,01 | - | 47 | 55 | 35 | - | 7 | 81 | 23,5 | - |
| Keine Chemotherapie | 69,96 | - | 34 | 31 | 24 | - | 11 | 43 | 24,9 | - |
| Zielkohorte | 66,27 | 0,705 | 50 | 86 | 59 | 0,572 | 18 | 124 | 24,4 | 0,602 |

BMI Body-Mass-Index

4.4 CHEMOTHERAPIEKOMBINATIONEN IM VERGLEICH ZUR GEMCITABIN MONOTHERAPIE

Patienten mit Chemotherapie erhielten unterschiedliche Protokolle als Erstlinientherapie. Besonders betrachtet werden anschließend die Patienten, die eine der vier folgenden zugelassenen Therapiemöglichkeiten als palliative Chemotherapie erhalten haben:

Gemcitabin: 22 Patienten

Gemcitabin + Erlotinib: 15 Patienten

FOLFIRINOX: 16 Patienten

Gemcitabin + nab-Paclitaxel: 21 Patienten.

Diese bilden die Zielkohorte_sys (siehe Abbildung 6). Ihre Charakteristika sind in Tabelle 15 zu finden.

Mit einer Cox-Regression wurde der Einfluss der verschiedenen Therapiemöglichkeiten in der Zielkohorte_sys auf die Überlebenszeiten verglichen. Als Bezug wurde die Monotherapie mit Gemcitabin gewählt. Patienten mit dieser Therapieform wiesen ein medianes Überleben von 219 Tagen auf.

Es zeigten sich Unterschiede mit einer Signifikanz von 0,449 bei einer Therapiekombination mit Erlotinib (medianes Überleben 254 Tage) und 0,684 bei einer Therapiekombination mit nab-Paclitaxel (medianes Überleben 259 Tage). Diese sind jeweils nicht als statistisch relevant zu betrachten. Für den Vergleich der Monotherapie mit Gemcitabin versus FOLFIRINOX (medianes Überleben 444 Tage) zeigt die Differenz eine Signifikanz von 0,024 und ist somit statistisch signifikant. Der Erhalt der Therapiekombination FOLFIRINOX ist hierbei ein

Überlebensvorteil.

Tabelle 15: Chemotherapien im Vergleich mit Gemcitabin Monotherapie: Überlebenszeiten

| | Anzahl (n) | Anzahl der Todesfälle (n) | Median | OS (Tage) Min. | Max. | Signifikanz in der Cox- Regression | Signifikanz im Log-Rank |
|-------------------------------|---------------|------------------------------------|--------|----------------------|------|--|-------------------------------|
| Gemcitabin Monotherapie | 22 | 21 | 215 | 19 | 743 | - | - |
| Gemcitabin+Erlotinib | 15 | 15 | 254 | 46 | 1001 | 0,456 | nicht berechnet |
| FOLFIRINOX | 16 | 13 | 444 | 29 | 1996 | 0,024 | 0,017 |
| Gemcitabin+nab- Paclitaxel | 21 | 15 | 259 | 32 | 725 | 0,367 | nicht berechnet |
| Gesamt | 74 | 64 | 264 | - | - | - | 0,149 |

OS *overall survival*

Die Kaplan-Meier Kurve in Abbildung 9 zeigt die Überlebenskurven der Zielkohorte_sys für die Patienten entsprechend der applizierten Therapie. Hier wird die Monotherapie mit Gemcitabin in blau, Gemcitabin in Kombination mit Erlotinib in rot, FOLFIRINOX in grün und Gemcitabin in Kombination mit nab-Paclitaxel in orange veranschaulicht. Bei nicht eingetretenem Tod wurde eine Zensur durch einen vertikalen Balken durchgeführt. Die kumulative Überlebenszeit wird in Tagen angegeben.

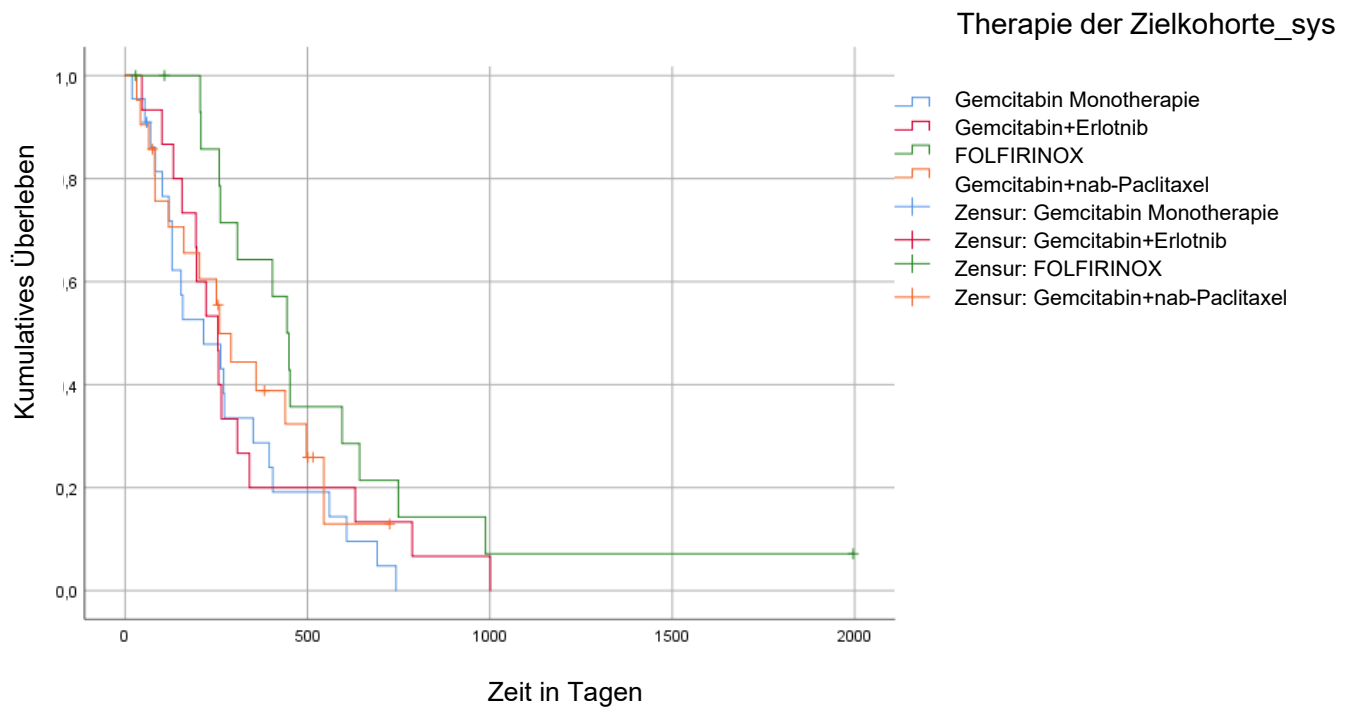


Abbildung 9: Kaplan-Meier Überlebenskurve mit Log-Rank Analyse der Chemotherapiekombinationen Gemcitabin+Erlotinib, FOLFIRINOX und Gemcitabin+nab-Paclitaxel im Vergleich zur Gemcitabin Monotherapie

Zielkohorte_sys Systemtherapie in palliativer Situation erhalten

FOLFIRINOX $p = 0.017$

4.5 ZUORDNUNG EINES MÖGLICHEN EINSCHLUSSES IN DIE PUBLIZIERTEN STUDIEN

4.5.1 ZIELKOHORTE_SYS

Die Studien zu den Behandlungsregimen umfassten Ein- und Ausschlusskriterien, um an der Studie teilzunehmen und somit die Behandlung erhalten zu können. Diese sind in Material und Methoden in den Kapiteln 3.4.1-3.4.4 aufgelistet.

Die Patienten der Zielkohorte_sys waren in keine der genannten Studien eingeschlossen. Retrospektiv wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Eine Zuordnung war für 62 der 74 Patienten (entsprechend 84%) möglich. Aufgrund fehlender Dokumentation der vorausgesetzten Studienkriterien konnte diese bei den restlichen 16% nicht erfolgen. Patienten, auf die alle Kriterien zutrafen, bildeten die Kohorte_syse (33 von 74 Patienten). Patienten, für die mindestens ein Kriterium nicht erfüllt war, bildeten die Kohorte_sysn (29 von 74 Patienten). Einige dieser Patienten widersprachen mehreren Kriterien der jeweiligen Studie.

Die folgende Tabelle 16 fasst zusammen, wie viele Patienten die jeweiligen Parameter nicht erfüllten. Die einzelnen Kriterien der Studien wurden zusammenfassend kategorisiert. Kriterien, die für die entsprechende Studie nicht relevant waren, sind als Querbalken gekennzeichnet. Als *Vorbehandlung* gilt hierbei eine Chemotherapie vor der genannten studiengerechten Therapie. Der *Zeitrahmen* bezieht sich auf die im Studienprotokoll vorgegebene Zeitspanne vom dokumentierten Diagnosedatum bis zur Einleitung der jeweiligen Therapiemaßnahme. Das *Stadium* bezeichnet den Ausbreitungsstatus der Krankheit zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns bezüglich LF oder MET. In den unterschiedlichen Studien wurden *Zweitmalignome* bis auf wenige Ausnahmen als Ausschlusskriterium vorgegeben.

Tabelle 16: Überblick der nicht erfüllten Ein- und Ausschlusskriterien der vier Phase III-Studien

| | Gemcitabin [14] (n = 22) | Gemcitabin + Erlotinib [15] (n = 15) | FOLFIRINOX [17] (n = 16) | Gemcitabin + nab-Paclitaxel [16] (n = 21) | Gesamt (n = 74) |
|--|--------------------------------|---|--------------------------------|--|--------------------|
| Zuordnung möglich | 19/22 | 13/15 | 12/16 | 18/21 | 62/74 |
| Kriterien nicht erfüllt | 3/19 | 5/13 | 7/12 | 14/18 | 29/62 |
| davon mehrere Kriterien nicht erfüllt | 1 | 1 | 3 | 7 | 11 |
| Blutbild | 2 | 2 | 0 | 0 | 4 |
| Leber- funktionsparameter | 2 | 4 | 3 | 6 | 15 |
| Nieren- funktionsparameter | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| ECOG Score bzw. KPS | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Vorbehandlung | 0 | 0 | 4 | 3 | 7 |
| Zeitraumen | - | - | - | 7 | 7 |
| Stadium | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| Zweitmalignom | - | - | 3 | 2 | 5 |

Das mediane Überleben für die Kohorte_syse betrug 262 Tage, für die Kohorte_sysn 290 Tage. Im Log-Rank Test zum Vergleich der Überlebenszeiten der beiden Gruppen zeigte sich eine Signifikanz von 0,874, die nicht statistisch relevant ist. Tabelle 17 stellt die Ergebnisse einander gegenüber.

Tabelle 17: Überlebenszeiten für Kohorte_syse und Kohorte_sysn

| | Anzahl (n) | Anzahl der Todesfälle (n) | OS (Tage) Median | OS (Tage) Min. | OS (Tage) Max. | Signifikanz im Log-Rank |
|-----------------|---------------|---------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------|
| Kohorte_syse | 33 | 31 | 262 | 32 | 1996 | - |
| Kohorte_sysn | 29 | 24 | 290 | 19 | 1001 | - |
| Zielkohorte_sys | 62 | 55 | 264 | - | - | 0,874 |

OS *overall survival*, Kohorte_syse theoretischer Studieneinschluss möglich, Kohorte_sysn theoretischer Studieneinschluss nicht möglich, Zielkohorte_sys Systemtherapie in palliativer Situation erhalten

Die nachfolgende Kaplan-Meier-Kurve der Abbildung 10 zeigt die beiden Überlebenskurven im Vergleich. Das Überleben der Kohorte_syse ist als rote Kurve markiert, für die Kohorte_sysn ist die Kurve blau. Zensuren bei nicht eingetretenem Ereignis (Versterben des Patienten) sind durch einen vertikalen Balken in der Kurve gekennzeichnet. Es wird das kumulative Überleben über die Zeit in Tagen aufgetragen.

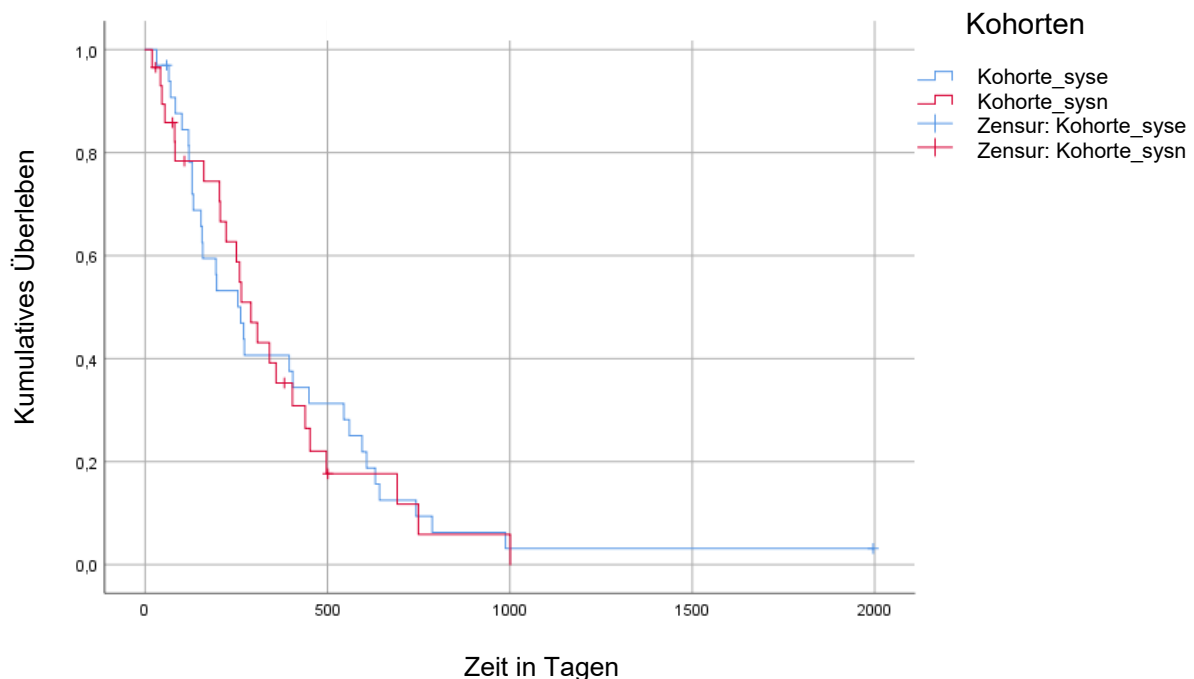


Abbildung 10 : Kaplan-Meier Überlebenskurve mit Log-Rank Analyse der Kohorte_syse und Kohorte_sysn

Kohorte_syse theoretischer Studieneinschluss möglich, Kohorte_sysn theoretischer Studieneinschluss nicht möglich

$p = 0.874$

4.5.2 GEMCITABIN THERAPIE IN DER ZIELKOHORTE_SYS

22 Patienten erhielten in der Erstlinie der palliativen Chemotherapie eine Monotherapie mit Gemcitabin. Bei drei Patienten konnte keine Zuordnung bezüglich der Studienkriterien erfolgen. Die genannten Zusatzkriterien (siehe Kapitel 3.4.1), von denen mindestens eines erfüllt sein musste, konnten bezüglich der Analgesie und des *Memorial Pain Assessments* nicht vollständig aus der Dokumentation nachvollzogen werden. Das Zusatzkriterium KPS traf jedoch bei allen 19 Patienten mit einer möglichen Zuordnung zu. 16 der 22 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien der Zulassungsstudie (siehe Kapitel 3.4.1) [14], ihr medianes Überleben lag bei 262 Tagen. Bei drei Patienten wurde mindestens ein Kriterium nicht erfüllt, das mediane Überleben lag bei 54 Tagen. Alle Daten sind in Tabelle 18 zusammengefasst. Im Log-Rank Test zum Vergleich der Überlebenszeiten wurde ein Unterschied mit einer Signifikanz von 0,801 errechnet, welche nicht statistisch relevant ist. Durch die kleinen Fallzahlen muss hier eine starke Verzerrung durch Einzelfälle mitbedacht werden.

Tabelle 18: Überlebenszeiten der Patienten mit Gemcitabin Therapie in Bezug auf die Studienkriterien

| Ein-/ Ausschluss- kriterien | Anzahl (n) | Anzahl der Todesfälle (n) | OS (Tagen) | | | Signifikanz im Log-Rank |
|-----------------------------------|---------------|---------------------------------|---------------|------|------|-------------------------------|
| | | | Median | Min. | Max. | |
| Erfüllt | 16 | 15 | 262 | 59 | 743 | - |
| Nicht erfüllt | 3 | 3 | 54 | 19 | 691 | - |
| Gesamt | 19 | 28 | 262 | - | - | 0,801 |

OS *overall survival*

4.5.3 GEMCITABIN + ERLOTINIB THERAPIE IN DER ZIELKOGORTE_SYS

15 Patienten erhielten palliativ die Kombination Gemcitabin + Erlotinib. Ihre Charakteristika finden sich in Tabelle 19. Acht Patienten erfüllten alle Kriterien der Studie (siehe Kapitel 3.4.2) [15], bei fünf stimmte mindestens ein Kriterium nicht überein. Für zwei Patienten konnte keine Zuordnung erfolgen. Das mediane Überleben in der Patientengruppe, die die Einschlusskriterien erfüllte, lag bei 194 Tagen, 264 Tage betrug es bei Patienten ohne erfüllte Kriterien. Durch die geringen Fallzahlen kann es zu Verzerrungen durch Einzelfälle kommen. Der Log-Rank Test ergab eine Signifikanz von 0,4, diese ist nicht statistisch relevant.

Tabelle 19: Überlebenszeiten der Patienten mit Gemcitabin+Erlotinib Therapie in Bezug auf die Studienkriterien

| Ein-/ Ausschluss- kriterien | Anzahl (n) | Anzahl der Todesfälle (n) | Median | OS (Tage) | | Signifikanz im Log-Rank |
|-----------------------------------|---------------|---------------------------------|--------|--------------|------|-------------------------------|
| | | | | Min. | Max. | |
| Erfüllt | 8 | 8 | 194 | 101 | 787 | - |
| Nicht erfüllt | 5 | 5 | 264 | 46 | 1001 | - |
| Gesamt | 13 | 13 | 222 | - | - | 0,400 |

OS overall survival

4.5.4 FOLFIRINOX THERAPIE IN DER ZIELKOHORTE_SYS

Die Chemotherapie FOLFIRINOX kam bei 16 Patienten zur Anwendung. Bei vier Patienten konnte keine endgültige Zuordnung erfolgen, ob die Einschlusskriterien erfüllt waren oder nicht. Fünf Patienten erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien der entsprechenden Studie (siehe Kapitel 3.4.3) [17], sieben Patienten erfüllten mindestens ein Kriterium nicht. Die Ergebnisse und Überlebenszeiten sind in Tabelle 20 zusammengefasst. Das mediane Überleben betrug 643 Tage für Patienten, die die Studienkriterien erfüllten *versus* 404 Tage für die Patienten ohne erfüllte Kriterien. Mittels des Log-Rank Tests wurde eine Signifikanz von 0,083 errechnet, diese ist nicht statistisch relevant. Durch die geringen Fallzahlen kann es zu Verzerrungen durch Einzelfälle kommen.

Tabelle 20: Überlebenszeiten der Patienten mit FOLFIRINOX Therapie in Bezug auf die Studienkriterien

| Ein-/ Ausschluss- kriterien | Anzahl (n) | Anzahl der Todesfälle (n) | Median | OS (Tage) | | Signifikanz im Log-Rank |
|-----------------------------------|---------------|---------------------------------|--------|--------------|------|-------------------------------|
| | | | | Min. | Max. | |
| Erfüllt | 5 | 4 | 643 | 449 | 1996 | - |
| Nicht erfüllt | 7 | 5 | 404 | 29 | 749 | - |
| Gesamt | 12 | 9 | 452 | - | - | 0,083 |

OS overall survival

Die Kaplan-Meier-Kurve der Abbildung 11 trägt das kumulative Überleben der Patienten mit der Therapie FOLFIRINOX mit erfüllten Studienkriterien in blau und nicht erfüllten Kriterien in rot über die Zeit in Tagen auf. Nicht eingetretene Ereignisse wurden mit senkrechten Balken zensiert. Die Kurven zeigen ein starkes Auseinanderweichen, das eine Tendenz zum Überlebensvorteil für die Erfüllung der Studienkriterien impliziert, auch wenn der Log-Rank Test nicht signifikant ausgefallen ist.

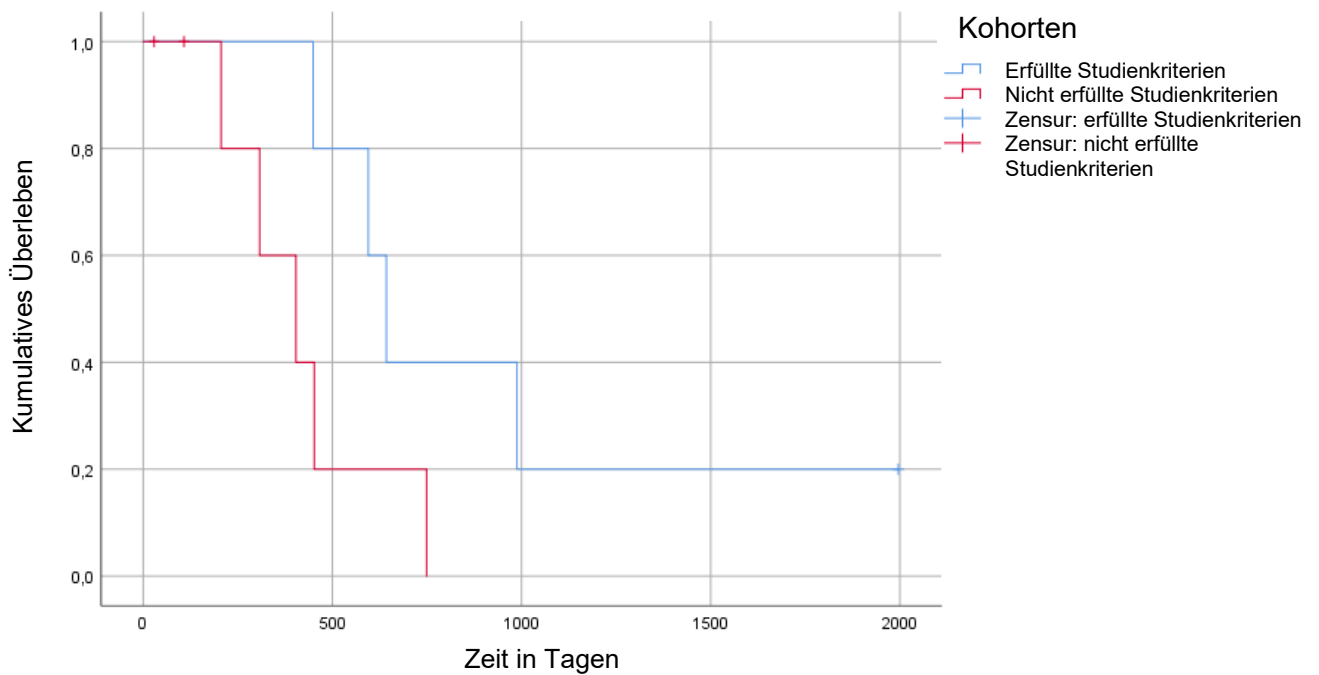


Abbildung 11: Kaplan-Meier Überlebenskurve mit Log-Rank Analyse der Patienten mit FOLFIRINOX Therapie mit erfüllten und nicht erfüllten Studienkriterien

$p = 0.083$

4.5.5 GEMCITABIN + NAB-PACLITAXEL THERAPIE IN DER ZIELKOHORTE_SYS

In der Zielkohorte_sys erhielten 21 Patienten Gemcitabin + nab-Paclitaxel als Kombination zur Erstlinienbehandlung im palliativen Therapieansatz. Für drei dieser Patienten konnten die Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 3.4.4) [16] retrospektiv nicht vollständig überprüft werden. Vier Patienten erfüllten die Studienkriterien und zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 65 Tagen, 14 Patienten erfüllten nicht alle Studienkriterien und wiesen ein medianes Überleben von 259 Tagen auf. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch relevant und zeigt im Log-Rank Test zum Vergleich der Überlebenszeiten eine Signifikanz von 0,649. Der Einfluss kleiner Fallzahlen und die Möglichkeit einer Verzerrung der Ergebnisse

hierdurch muss mitbedacht werden. Die Tabelle 21 fasst die Ergebnisse im Überblick zusammen.

Tabelle 21: Überlebenszeiten der Patienten mit Gemcitabin + nab-Paclitaxel Therapie in Bezug auf die Studienkriterien

| Ein-/ Ausschluss- kriterien | Anzahl (n) | Anzahl der Todesfälle (n) | OS (Tage) | | | Signifikanz im Log-Rank |
|-----------------------------------|---------------|---------------------------------|--------------|------|------|-------------------------------|
| | | | Median | Min. | Max. | |
| Erfüllt | 4 | 4 | 65 | 32 | 545 | - |
| Nicht erfüllt | 14 | 11 | 259 | 42 | 501 | - |
| Gesamt | 18 | 15 | 250 | - | - | 0,649 |

OS *overall survival*

4.6 ZUSATZANALYSEN

4.6.1 ERNÄHRUNGSSITUATION DER ZIELKOHORTE

In der Zielkohorte konnte bei 128 von 145 Patienten der BMI zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erhoben werden, entsprechend 88% der Patienten, die für die folgenden Analysen berücksichtigt sind.

Der mediane BMI der Zielkohorte betrug 24,7 kg/m². Der Mittelwert lag bei 25,7 kg/m². Beim medianen BMI von 25 kg/m² wurde die Zielkohorte in zwei Gruppen unterteilt: Patienten mit einem BMI ≤ 25 kg/m² und Patienten mit einem BMI von ≥ 25,1 kg/m². Patienten mit einem BMI ≤ 25 kg/m² wiesen ein medianes Überleben von 204 Tagen auf. Mit einem höheren BMI errechnete sich ein medianes Überleben von 196 Tagen. Mit dem Log-Rank Test wurde eine Signifikanz von 0,646 kalkuliert, welche nicht statistisch relevant ist. Die Gegenüberstellung findet sich in Tabelle 22.

Tabelle 22: Charakteristika der BMI-Gruppen ≤ 25 kg/m² und ≥ 25,1 kg/m² im Vergleich

| BMI-Gruppe | Anzahl (n) | Chemotherapie (n) | Medianes OS (Tage) | Signifikanz im Log-Rank | Mittelwert OS (Tage) |
|--------------------------|---------------|----------------------|--------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| ≤ 25 kg/m ² | 67 | 39 | 204 | - | 263 |
| ≥ 25,1 kg/m ² | 61 | 43 | 196 | - | 308 |
| Gesamt | 128 | 82 | 204 | 0,646 | 286 |

BMI Body-Mass-Index, OS *overall survival*

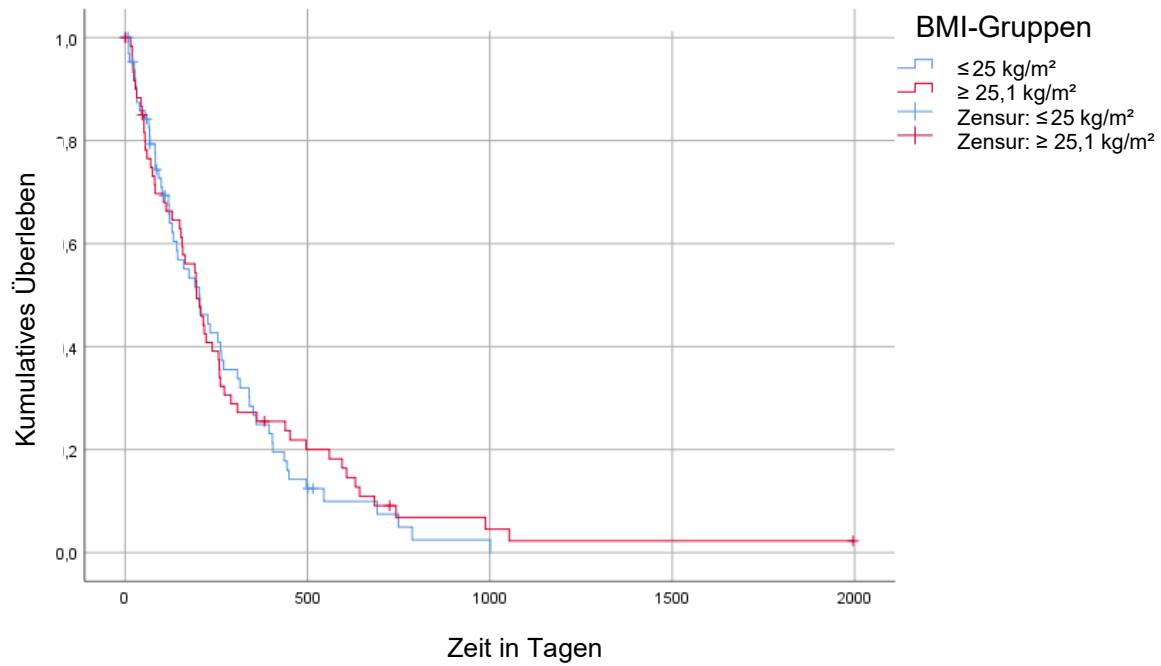


Abbildung 12: Kaplan-Meier Überlebenskurve mit Log-Rank Analyse der BMI-Gruppen $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ und $\geq 25,1 \text{ kg/m}^2$

BMI Body-Mass-Index

$p = 0.646$

Abbildung 12 zeigt als Kaplan-Meier-Kurve beide BMI-Gruppen im Vergleich. Dabei wurde die Gruppe $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ als blaue Kurve dargestellt, die Gruppe $\geq 25,1 \text{ kg/m}^2$ rot. Nicht eingetretene Todesfälle wurden mit einem vertikalen Balken zensiert. Es wurde das kumulative Überleben über die Zeit in Tagen aufgetragen.

Im Folgenden wurde die Zielkohorte gemäß Definitionen des BMI kategorisiert, entsprechend einem BMI

bis 18,5 kg/m² als Untergewicht (n = 4)

18,5 kg/m² bis 25 kg/m² als Normalgewicht (n = 60)

25 kg/m² bis 30 kg/m² als Präadipositas (n = 46) und höheren Werten als Adipositas (n = 18).

Die nachfolgende Abbildung 13 veranschaulicht die medianen Überlebenszeiten für die unterschiedlichen BMI Kategorien. Es zeigt sich eine annähernd Gauß'sche Verteilung mit einem Höchstwert des medianen Überlebens von 239 Tagen für Patienten mit Präadipositas.

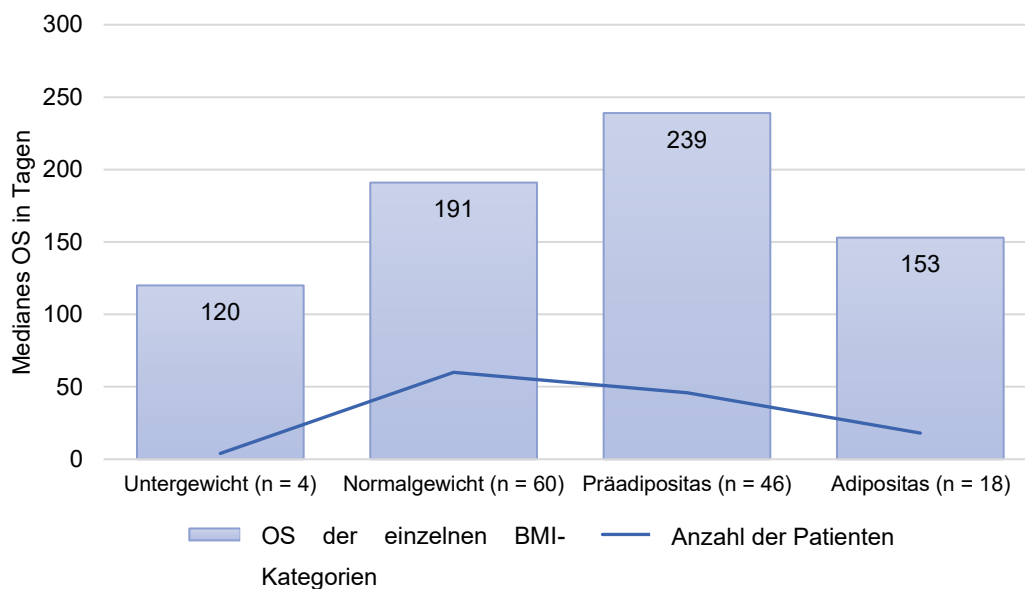


Abbildung 13: Balkendiagramm zu den Überlebenszeiten der BMI-Kategorien

OS *overall survival*

In der Cox-Regression wurde der Einfluss der BMI-Kategorien mit dem Mittelwert des Überlebens der Zielkohorte (286 Tage) verglichen und in Tabelle 23 dargestellt. Ein relevanter Überlebensvorteil ergab sich ausschließlich in der Kohorte mit Präadipositas. Dieser wurde mit einer Signifikanz von 0,012 errechnet.

Tabelle 23: Zusammenfassung der Charakteristika der unterschiedlichen BMI-Kategorien

| BMI | Anzahl (n) | Chemotherapie (n) | Medianes OS (Tage) | Mittelwert OS (Tage) | Signifikanz in der Cox- Regression |
|---------------|---------------|----------------------|--------------------------|----------------------------|--|
| Untergewicht | 4 | 3 | 120 | 154 | 0,577 |
| Normalgewicht | 59 | 33 | 191 | 254 | 0,273 |
| Präadipositas | 46 | 34 | 239 | 355 | 0,012 |
| Adipositas | 18 | 12 | 153 | 224 | 0,759 |

BMI Body-Mass-Index, OS *overall survival*

4.6.2 SUBGRUPPE: PATIENTEN MIT EINER ÜBERLEBENSZEIT > 2 JAHREN BEI PALLIATIVEM THERAPIEKONZEPT

Eine Patientengruppe, die aus der großen Kohorte von insgesamt 145 Patienten heraussticht, wird von sechs Personen gebildet (4% der Zielkohorte). Sie wiesen mit der Diagnose Pankreaskarzinom bei palliativem Therapieziel eine Überlebenszeit von mehr als zwei Jahren auf. Dies stellt mehr als das Dreifache des medianen Überlebens der Zielkohorte dar. Die wesentlichen Charakteristika dieser kleinen Subgruppe sind in der nachfolgenden Tabelle 24 aufgeführt. Hier ist mit einem „X“ gekennzeichnet, welche Eigenschaften zutreffen. Bei einem Patienten (Nummer 3.) wurde während des Beobachtungszeitraums kein Sterbedatum registriert, sodass die Überlebensspanne vom Zeitpunkt der letzten Vorstellung innerhalb des Erhebungszeitraumes begrenzt wird.

Das mediane Alter dieser Patientengruppe beträgt 60,05 Jahre, womit sie um 7,53 Jahre jünger ist, als der Median der Zielkohorte. Der mediane BMI Wert beträgt bei den sechs Patienten bei 26,2 kg/m² und fällt damit in die Gruppe der präadipösen Patienten. Die Wahl des Therapieprotokolls ist divers, sodass zusätzliche, am Ehesten patientenseitige und tumorimmanente Faktoren von Einfluss auf die lange Überlebenszeit sein können.

Tabelle 24: Charakteristika der Patienten mit Überlebenszeiten > 2 Jahre bei palliativem Therapiekonzept

| OS Tage (Jahre) | M | W | Alter bei Beginn der Palliativ- therapie (Jahre) | BMI (kg/m ²) | Stadium bei Erstdiag- nose | Ort der Metastasierung | Grading des Tumors | Kohorte _p _kp | Chemotherapie | Studien- kriterien erfüllt | Zweitlinien- therapie | |
|-----------------------|---|---|---|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------|---------------|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| 1. 743 (2,04) | - | X | 50 | 26,7 | MET | Leber, Zwerchfell | G2 | X | - | Gemcitabin | ja | FOLFIRINOX |
| 2. 749 (2,05) | X | - | 60 | 25,0 | MET | Leber, Peritoneum, LK | G3 | - | X | FOLFIRINOX | nein | Gemcitabin+ nab-Paclitaxel |
| 3. 1996* (5,47) | X | - | 61 | 25,7 | LF | - | G1 | - | X | FOLFIRINOX | ja | - |
| 4. 1001 (2,74) | X | - | 66 | 24,9 | MET | Leber | G2 | X | - | Gemcitabin+ Erlotinib | nein | - |
| 5. 1053 (2,88) | - | X | 76 | 35,2 | MET | Leber | G2 | X | - | 5-FU/FA | - | - |
| 6. 988 (2,71) | X | - | 49 | 28,5 | MET | Leber, Lunge | G3 | X | - | FOLFIRINOX | ja | - |

* Sterbedatum liegt nicht innerhalb des beobachteten Zeitraums

Kohorte_kp palliatives Therapiekonzept im Rezidiv, Kohorte_p palliatives
Therapiekonzept
BMI Body-Mass-Index, LK Lymphknoten, OS overall survival

V. DISKUSSION

Das Ziel der Dissertation war es, die Behandlungsrealität des Pankreaskarzinoms in der palliativen Therapiesituation nach 2010 an der Universitätsmedizin Rostock abzubilden und zu prüfen, ob eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse von vier etablierten Therapieprotokollen (Gemcitabin [14], Gemcitabin + Erlotinib [15], FOLFIRINOX [17] und Gemcitabin + nab-Paclitaxel [16]) in der klinischen Realität gegeben ist.

Hierzu wurden die Daten von Patienten des Onkologischen Zentrums der Universitätsmedizin Rostock mit Diagnose eines Adenokarzinoms des Pankreas über einen Zeitraum von sieben Jahren (Juli 2011 bis Juni 2018) retrospektiv analysiert. Durch diesen langen Zeitraum wurde – in Relation zur geringen Inzidenz des Pankreaskarzinoms – eine vergleichsweise große Anzahl von Patienten (N = 196) erfasst.

Die Dokumentation des elektronischen Tumordokumentationssystems war weitestgehend ausreichend für die Analyse. Diagnosezeitpunkt und Chemotherapieapplikationen waren nachvollziehbar erfasst, auch das Versterben der Patienten war dokumentiert. Allerdings waren Daten wie ECOG Score bzw. KPS sowie Größe und Gewicht für die Erfassung des BMI nicht durchgehend dokumentiert. Eine Ergänzung erfolgte durch Recherche aus den Krankenakten und aus dem Labordokumentationssystem für die Laborparameter. Trotzdem konnten für einzelne Patienten nicht alle Parameter erhoben werden. Für die Betrachtungen des Verlaufs der Erkrankungen war teilweise der Verbleib der Patienten nach Beendigung der Therapie an der Universitätsmedizin Rostock unklar (= *Lost to follow-up*). Häufig waren die Gründe einer Beendigung der Tumorthherapie nicht angegeben.

Insgesamt wurden 196 Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas im Onkologischen Zentrum der Universitätsmedizin Rostock identifiziert, diese umfassten kurativ und palliativ behandelte Patienten. Aus dieser großen, jedoch inhomogenen Patientengruppe, wurde die Zielkohorte für die Analyse von 145 Patienten gebildet, bei denen ein palliatives Therapiekonzept innerhalb des definierten Zeitraums angewandt wurde. Dies entspricht 74% der Patienten (siehe Kapitel 4.1), und ist hiermit in Hinsicht auf die Verteilung der Behandlungsintentionen repräsentativ.

Die Zielkohorte setzte sich aus einer Kohorte von 108 Patienten mit primär palliativ behandeltem Pankreaskarzinom und aus einer Kohorte von 37 Patienten mit Rezidiv zusammen. Die beiden Kohorten zeigten bei der weiteren Analyse keine signifikanten

Unterschiede bezüglich Überlebenszeiten, Altersverteilung, Geschlechterverteilung, Tumorstadium und Häufigkeit der Chemotherapieanwendung (siehe Kapitel 4.2.1-4.2.6).

Im Vergleich ist die Zielkohorte mit einem mittleren Alter von 66,3 Jahren und auch die Gesamtkohorte mit 67 Jahren jünger, als die Gesamtpopulation mit Pankreaskarzinom in Deutschland der Jahre 2017/2018, deren mittleres Alter 72 Jahre bei Männern und 76 Jahre bei Frauen betrug [1]. Als Grund hierfür könnte eine insgesamt häufigere Vorstellung von jüngeren Patienten an Universitätskliniken vermutet werden, Untersuchungen hierzu sind aktuell jedoch nicht verfügbar. Im Geschlechterverhältnis weist die gesamte Kohorte der Universitätsmedizin Rostock ein Verhältnis von 1,6:1 (M:W) auf, die Zielkohorte 1,4:1 (M:W), das tendenziell unausgeglichener ist, als die Inzidenzen von 1,1:1 (M:W) des Robert Koch Instituts aus 2017/2018 [36]. Generell zeigt sich in Mecklenburg-Vorpommern die höchste Inzidenz an Pankreaskarzinom-Neuerkrankungen bei Männern bundesweit, und der vierte Platz bei Frauen, weshalb von Einflussfaktoren ausgegangen werden kann, die teilweise von Besonderheiten der Landesregionen mitbestimmt werden [36].

Für alle Patienten der Zielkohorte wurde ein medianes Überleben von 6,47 Monaten ermittelt. Für Patienten, die eine Chemotherapie erhielten (n = 90), ergab sich ein medianes Überleben von 8,63 Monaten, ohne Chemotherapie (n = 55) waren es 2,23 Monate (Signifikanz < 0,001). Verglichen mit den Studiendaten der vier etablierten Therapieprotokolle (Gemcitabin [14], Gemcitabin + Erlotinib [15], FOLFIRINOX [17] und Gemcitabin + nab-Paclitaxel [16], siehe Kapitel 1.4.2-1.4.5), die ein medianes Überleben zwischen 5,65 und 11,10 Monate für die Applikation einer Chemotherapie dokumentierten, liegt dieser Wert im zu erwartenden Bereich. Ein signifikanter Überlebensvorteil durch eine Chemotherapie wird in weiteren retrospektiven und prospektiven Analysen bestätigt [37], [38]. Auch wenn sich die Patientengruppen mit beziehungsweise ohne Erhalt einer Chemotherapie in den untersuchten Charakteristika nicht unterschieden (siehe Tabelle 14) konnte die Einteilung im ECOG Score oder KPS nicht verglichen werden. Der Einfluss dieses Parameters auf die Überlebenszeiten kann daher nicht ausgeschlossen werden.

In dieser Promotionsarbeit wurden die Patienten getrennt nach der Art des Therapieprotokolls betrachtet. In der Kohorte mit Gemcitabin ergab sich ein medianes Überleben von 7,73 Monaten, bei der Kombinationstherapie Gemcitabin + Erlotinib von 7,40 Monaten, bei FOLFIRINOX von 15,07 Monaten und bei Gemcitabin + nab-Paclitaxel von 8,33 Monaten. Statistisch konnten allerdings bei dem Vergleich der Therapieprotokolle nur für FOLFIRINOX ein Überlebensvorteil gegenüber Gemcitabin gezeigt werden. Für die Betrachtung dieser Analysen muss für alle Therapieprotokolle auf die kleinen Patientenzahlen hingewiesen

werden (siehe Kapitel 4.4). Beim FOLFIRINOX Regime sollte die erhöhte Toxizität erwähnt werden, mit der die Patienten konfrontiert werden. Es kommt häufiger zu ausgeprägter Neutropenie, febriler Neutropenie, Thrombopenie, Diarrhoe und Polyneuropathien, als unter der Therapie mit Gemcitabin [17], [39]. Dies kann zu einer Einschränkung der Lebensqualität führen. Durch eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls zeigten sich in der Zulassungsstudie jedoch zunächst bessere Umfragewerte zur Lebensqualität im Vergleich mit Gemcitabin [17].

In der Zielkohorte wurden 62% der Patienten mit einer palliativen Chemotherapie behandelt. In der Literatur werden Angaben von etwa 30% gemacht [38]. Möglicherweise ist dies Ausdruck eines Trends, der in den letzten Jahren einen Anstieg der Anwendung von Chemotherapien bei Patienten mit Pankreaskarzinom in palliativen Situationen beschreibt, was Auswertungen aus verschiedenen Ländern belegen. So zeigten Daten einer retrospektiven Analyse mit 3173 Patienten aus Irland, dass im Zeitraum von 1994-1997 20% weniger Chemotherapien appliziert wurden, als im Vergleichszeitraum von 2001-2003 [37]. Nichtsdestotrotz erhielten insgesamt nur 20% der nicht operativ versorgten Patienten eine Chemotherapie, wenngleich ein Vorteil im medianen Überleben von 1,5 Monaten dokumentiert wurde [37]. 2015 wurden retrospektive Analysen aus den Niederlanden veröffentlicht, die einen Anstieg der palliativen Chemotherapie bei Pankreaskarzinompatienten von 10% auf 27% innerhalb des Zeitraums 1993-2010 beschrieben [38]. Das mediane Überleben mit Therapie betrug 6,24 Monate versus 2,00 Monate ohne Therapie. Als positive Einflussfaktoren für die Entscheidung zur Chemotherapie wurde ein junges Alter, ein hoher sozioökonomischer Status und die histologische Sicherung der Diagnose eruiert. Zudem wurde eine starke Variabilität der Anwendungsraten einer palliativen Chemotherapie von 5,0% bis zu 34,3% in den unterschiedlichen Krankenhäusern beobachtet [38]. Der Einfluss des behandelnden Personals zeigt sich hier als potentieller Faktor und wurde ebenfalls zuvor in veröffentlichten Interviews mit Onkologen aus England 2013 aufgezeigt [40]. Eine retrospektive Analyse von 16104 Patientendaten aus den USA zeigte 2010 eine signifikant kürzere mediane Überlebenszeit von Patienten mit einem niedrigeren sozialen Status (5,00 Monate versus 6,20 Monate), was unter anderem auf eine deutlich seltenere Applikation von Chemotherapeutika (30,7% versus 36,4%) und auch chirurgische Interventionen (16,5% versus 19,8%) zurückgeführt wurde [41]. Durch die unterschiedlichen Gesundheitssysteme sind diese Ergebnisse jedoch nur unter Vorbehalt mit Daten aus Deutschland oder der zuvor zitierten Studie aus den Niederlanden [38] vergleichbar, da die finanzielle Eigenbeteiligung der Patienten beachtet werden muss. Im Vergleich zu den zitierten Arbeiten ist der Anteil der mit Chemotherapie behandelten Patienten an der Universitätsmedizin Rostock hoch. Ein möglicher Grund könnte im jüngeren Alter der untersuchten Zielkohorte liegen. Der inverse

Zusammenhang zwischen Alter und Anwendung einer Chemotherapie wurde bereits in unterschiedlichen Studien beschrieben, bei denen ein zurückhaltendes Therapieverhalten bei älteren Patienten beobachtet wurde [38], [40]. Eine andere mögliche Einflussgröße liegt, wie zuvor aufgezeigt, im anhaltenden Trend der Zunahme der Therapieform über die letzten Jahre. Zu nennen ist ebenfalls der Umstand, dass eine Überweisung an ein Universitätskrankenhaus in der Regel einen Therapiewunsch der Patienten voraussetzt, was zu einer Selektion der Patientengruppe führt. Des Weiteren wurde 2006 nach einer Veröffentlichung der MAGIC-Studie von Cunningham *et al.* zur adjuvanten Chemotherapie bei metastasiertem Magenkarzinom beobachtet, dass nach vorhergegangener Beschreibung eines adjuvanten Therapieregimes, dieses auch im palliativen Setting der Erstlinientherapie häufiger verwendet wurde [42], [43]. Da 2013 Langzeitdaten zur adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms mit Gemcitabin aus der CONKO-001 Studie veröffentlicht wurden, kann sich hier gegebenenfalls ein solcher Effekt wiederfinden [5].

Obwohl der Anteil der Patienten der Zielkohorte, die eine Chemotherapie erhalten, im Vergleich zu den Daten aus der Literatur hoch ist, ist es aufgrund des nachgewiesenen Überlebensvorteils in der untersuchten Kohorte wichtig zu evaluieren, warum für 38% der Patienten keine Chemotherapie Anwendung fand. Alter, Tumorstadium und BMI waren zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich verteilt (siehe Tabelle 14). Im Rahmen der hier erfolgten retrospektiven Analyse waren weitere mögliche Gründe wie ECOG Score bzw. KPS, die Begleiterkrankungen, der sozioökonomische Status, die persönlichen Umstände und sozialen Strukturen der Patienten, der Patientenwille oder die Empfehlung und Begründung des behandelnden Personals nicht nachvollziehbar, da nicht ausreichend erfasst. Wünschenswert wäre hier eine bessere Dokumentation der Therapieentscheidung, beispielsweise mit Kennzeichnung der ausschlaggebenden Komponente. So könnte herausgefunden werden, ob und wie weitere Patienten mit der Möglichkeit einer lebensverlängernden Chemotherapie behandelt werden könnten.

In der genaueren Betrachtung der Therapieprotokolle wurde die Zielkohorte_sys differenziert für die Erstlinientherapien Gemcitabin, die Kombination von Gemcitabin + Erlotinib, FOLFIRINOX und Gemcitabin + nab-Paclitaxel analysiert.

Tabelle 25: Studiendaten zu Gemcitabin, Gemcitabin + Erlotinib, FOLFIRINOX und Gemcitabin + nab-Paclitaxel im Vergleich zur Zielkohorte_sys der Universitätsmedizin Rostock

| | Studienkollektiv | Zielkohorte_sys, Universitätsmedizin Rostock |
|-------------------------------------|------------------|--|
| Gemcitabin: | | |
| Anzahl (n)/ Patientenkollektiv (n) | 63/126 | 22/145 |
| medianes OS (Monate) | 5,65 | 7,73 |
| Gemcitabin+Erlotinib: | | |
| Anzahl (n) / Patientenkollektiv (n) | 285/569 | 15/145 |
| medianes OS (Monate) | 6,24 | 7,40 |
| FOLFIRINOX: | | |
| Anzahl (n) / Patientenkollektiv (n) | 171/342 | 16/145 |
| medianes OS (Monate) | 11,10 | 15,07 |
| Gemcitabin+nab-Paclitaxel | | |
| Anzahl (n) / Patientenkollektiv (n) | 431/861 | 21/145 |
| medianes OS (Monate) | 8,50 | 8,33 |

Zielkohorte_sys Systemtherapie in palliativer Situation erhalten, OS *overall survival*

Tabelle 25 zeigt die Gegenüberstellung der Studienkollektive mit den Daten der Patienten aus der Universitätsmedizin Rostock. Die medianen Überlebenszeiten der Zielkohorte_sys im Vergleich zu den Studiendaten waren tendenziell länger, lediglich die Patienten, die Gemcitabin + nab-Paclitaxel erhielten, wiesen ein medianes Überleben knapp unter dem der Studie [16] auf (8,33 Monate versus 8,50 Monate). Bei stark unterschiedlichen Patientenzahlen sind Verzerrungen möglich. Dennoch wurde fast durchgehend gezeigt, dass die Überlebenszeiten der Patienten in der klinischen Praxis mindestens gleichwertig mit den Studienergebnissen waren. Diese Reproduzierbarkeit weist auf eine starke externe Validität für die untersuchten Studien hin.

Die Ergebnisse ordnen sich in die Thematik interne versus externe Validität von Phase III-Studien ein. Phase III-Studien verfolgen das Ziel, einen neuen Wirkstoff oder eine neue Wirkstoffkombination, beispielsweise für die palliative Therapie eines Pankreaskarzinoms, in therapeutischer Wirksamkeit und Sicherheit zu bestätigen. Dabei wird die neue Therapie meist mit einer anderen etablierten Therapie, verglichen [44]. Eine starke interne Validität bedeutet Veränderungen des Endpunktes unabhängig von Störvariablen zu messen. Veränderungen der abhängigen Variablen (Endpunkt) sollen eindeutig auf die Veränderung der unabhängigen Variablen (Therapieform) zurückzuführen sein. Dies wird erleichtert durch eine möglichst homogene Studienpopulation, die durch Ein- und Ausschlusskriterien definiert wird. Eine

starke externe Validität zeichnet sich durch eine Generalisierbarkeit der Studienergebnisse aus. Trotz vorhandener Störfaktoren sollen die Ergebnisse reproduzierbar sein. Diese beiden Messgrößen stehen grundsätzlich nicht im Gegensatz zueinander. Um eine interne Validität jedoch nachweisen zu können, müssen so viele Störfaktoren wie möglich kontrolliert werden, was vor allem durch das Definieren der Ein- und Ausschlusskriterien erreicht wird. Dadurch kann die Generalisierbarkeit, also die externe Validität, sinken [44].

Unterstützt wird dies durch Betrachtung der Ein- und Ausschlusskriterien aus den Studien für Patienten der Zielkohorte_sys. Die Kriterien waren teilweise sehr unterschiedlich zwischen den Studien. Insbesondere in der Studie zu FOLFIRINOX [17] wurden erheblich mehr Kriterien für eine Studienteilnahme vorausgesetzt und detaillierter formuliert (siehe Kapitel 3.4.3). Nichtsdestotrotz wurden durchgängig die annähernd normwertigen Blutbilder, eine ausreichende Funktionalität von Leber und Niere und die entsprechenden Einteilungen im ECOG Score beziehungsweise KPS vorausgesetzt. Außerdem wurden durch Vorbehandlungen und Tumorstadien Einschränkungen für den Studieneinschluss gesetzt.

Die Zuordnung zu den Ein- und Ausschlusskriterien konnte für 16% der Patienten der Zielkohorte_sys aufgrund von unvollständigen Daten nicht erfolgen. Diese Patienten wurden somit in der Betrachtung des Einflusses der Studienkriterien auf mögliche Unterschiede im Krankheitsverlauf ausgeschlossen. 53% der zugeordneten Patienten erfüllten die Studieneinschlusskriterien der jeweiligen Zulassungsstudie. Im Gegenzug wurden 47% der Patienten mit einer Therapie behandelt, obwohl sie den jeweiligen Studienkriterien nicht entsprachen. Beachtenswert ist, dass bei 15 von 29 Patienten Leberfunktionsparameter der Grund des Ausschlusses gewesen wären (siehe Tabelle 16).

Sowohl für die einzelnen Studien, als auch in der Zielkohorte_sys insgesamt, zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit von passenden oder nicht passenden Studienkriterien (siehe Tabellen 18-21). Bei der Applikation von FOLFIRINOX war eine Tendenz abzulesen, die darauf hinweist, dass Patienten mit nicht erfüllten Einschlusskriterien (n = 7) einen Nachteil gegenüber Patienten mit erfüllten Einschlusskriterien (n = 5) hatten (siehe Tabelle 20 und Abbildung 11). Aufgrund der kleinen Fallzahlen ist dieses Ergebnis anfällig für Verzerrungen durch Einzelfälle und schwer zu interpretieren. Das Fehlen eines klar unterschiedlichen Therapieerfolgs in Abhängigkeit von den Ein- und Ausschlusskriterien spricht erneut für eine starke externe Validität der untersuchten Studien. Es wirft aber auch die Frage nach dem Grund der eng gefassten Einschlusskriterien auf. Betrachtet man die Gemcitabin-basierten Therapieregime dieser Promotionsarbeit, zeigt sich, dass die Leberfunktionsparameter bei 24% der Patienten nicht den Studienvorgaben

entsprachen (siehe Tabelle 16). Trotzdem erreichten die Patienten ein vergleichbares OS. In einer Untersuchung zu Einschlusskriterien aus 2021 wurden in einer Literaturrecherche unter anderem 16 Phase III-Studien der *Pancreatic Cancer Action Network's (PanCAN) database* der Jahre 2010 bis 2019 ausgewertet [46]. Der Fokus lag hierbei auf den Zeitspannen zwischen unterschiedlichen Therapien, die vorgegeben wurden, sowie auf Begleitmedikationen aufgrund von Nebendiagnosen. Es wurde gezeigt, dass die Vorgaben starken Schwankungen unterlagen und keine medizinischen oder nachvollziehbaren Begründungen hierzu angegeben wurden. Im Mai 2022 wurde eine Studie zu Einschlusskriterien und Therapiesicherheit bei Nierenzellkarzinompatienten unter der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren veröffentlicht [47]. Von den dort untersuchten 93 Patienten wären 52% in den zugehörigen Studien ausgeschlossen worden. In den Überlebensdaten (OS, progressionsfreies Überleben) und auch der Therapiesicherheit waren jedoch keine Unterschiede der beiden Gruppen zu erkennen: OS nach 1 Jahr 87.0% versus 85.3% $p = 0.634$, Nebenwirkungen ab Grad 3: 42% vs. 40%, $p = 0.796$ [47]. Die Frage nach der Ausweitung der Einschlusskriterien von Zulassungsstudien rückt immer häufiger in den Fokus, und auch diese Promotionsarbeit reiht sich in den zunehmenden Konsens ein, dass ein Ausschluss von Patientengruppen nicht voreilig vorgenommen werden sollte.

Demgegenüber weisen andere Untersuchungen auf die Relevanz der Ein- und Ausschlusskriterien hin: In einer multizentrischen Studie wurden 732 Patienten mit Nierenzellkarzinom in Gruppen mit erfüllten und nicht erfüllten Studienkriterien aufgeteilt, wobei sich ein Verhältnis von 43% zu 57% ergab [45]. Wenngleich Patienten mit erfüllten Kriterien hier ähnliche Ergebnisse wie die dazugehörige Studie erreichten, erzielten Patienten mit nicht erfüllten Einschlusskriterien ein signifikant schlechteres Ergebnis (medianes Überleben von 26 Monaten versus 12,6 Monate) [45]. Eine multizentrische Studie zum kolorektalen Karzinom aus den Niederlanden zeigt Vergleichbares [48]: Hier wurde die Kohorte von 1946 Patienten in Patienten mit Studienteilnahme, mit Behandlung analog zur Studie und mit anderweitiger Behandlung unterteilt. Bei Patienten mit Behandlung analog zur Studie wurden wieder die Einschlusskriterien herangezogen, um die Kohorte in erfüllte (56,56%) und nicht erfüllte Kriterien (21,46%) zu unterteilen. 21,98% der Patienten mussten aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen werden. Es wurde ein ähnliches Überleben der Patienten mit erfüllten Studienkriterien im Vergleich zur Studie dokumentiert (medianes Überleben von 15,7 Monaten versus 17 Monate), aber auch ein deutlich schlechteres Überleben bei nicht erfüllten Einschlusskriterien (medianes Überleben 9,3 Monate) [48].

Die Ergebnisse dieser Arbeit zu Patienten mit palliativer Behandlungssituation eines Pankreaskarzinoms weist keine Diskrepanz in den Fällen von Gemcitabin, Gemcitabin +

Erlotinib und Gemcitabin + nab-Paclitaxel nicht (siehe Kapitel 4.5.2, 4.5.3, 4.5.5). Bei der Anwendung des FOLFIRINOX Regimes ist eine Tendenz zum Überlebensvorteil der Patienten mit erfüllten Einschlusskriterien erkennbar (siehe Kapitel 4.5.4). Die beiden genannten Studien zum Nierenzellkarzinom und kolorektalen Karzinom weisen deutlich größere Patientenzahlen auf, als diese Promotionsarbeit. Obwohl diese Promotionsarbeit auf einer großen Gesamtzahl an Patienten fußt, werden durch unterschiedliche Behandlungsansätze und vier analysierte Therapieprotokolle letztlich kleine Fallzahlen erhoben. Hierdurch sind Verzerrungen möglich und Unterschiede möglicherweise noch nicht ausreichend statistisch erfasst. Zu überprüfen wäre dies nur durch die Analyse einer größeren Patientenzahl, idealerweise multizentrisch. Ein weiterer Unterschied besteht in der Auswahl der teilnehmenden Krankenhäuser. Möglicherweise kommt es bei dem Patientenkollektiv eines Universitätskrankenhauses, wie der Universitätsmedizin Rostock, zur Vorselektion einer Kohorte mit besseren Grundvoraussetzungen. Die Unterschiede zwischen der Gruppe mit erfüllten und nicht erfüllten Studienkriterien wären demnach schwächer ausgeprägt, was in ähnlichen Überlebenszeiten resultieren könnte. Diese These ließe sich nur überprüfen durch genauere Charakterisierung der Patienten im Vergleich zur Gesamtpopulation an Pankreaskarzinompatienten in der Region.

Obwohl die Chemotherapie einen wesentlichen Bestandteil der palliativen Behandlung des Pankreaskarzinoms darstellt, können weitere medizinische und nicht-medizinische Maßnahmen zur Stabilisierung bzw. Verbesserung des Allgemeinzustandes und möglicherweise auch des Überlebens beitragen [49]. Hierzu zählen die Ernährungstherapie und andere supportive Behandlungen sowie die palliativmedizinische Betreuung. In Befragungen von Krebspatienten mit einer erwarteten Überlebensspanne von < 12 Monaten zeigte sich im *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items* und *The McGill Quality of Life Questionnaire* eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei früh einsetzender palliativer Unterstützung [50]. Eine Untersuchung der Zielkohorte dieser Promotionsarbeit bezüglich Lebensqualität konnte aufgrund fehlender Dokumentation leider nicht erfolgen. Auch waren Daten über eine palliativmedizinische Behandlung nicht ausreichend in den Quellen des elektronischen Tumordokumentationssystems nachvollziehbar. Entwicklungen in den palliativmedizinischen und supportiven Behandlungen für das Pankreaskarzinom sollten in den Tumordatenbanken miterfasst werden. Gerade vor dem Hintergrund der sich entwickelnden palliativen Versorgungsstrukturen würde die durchgehende Dokumentation über palliativmedizinische Maßnahmen rasch zu mehr Wissen über diese Therapiekomponente führen. Die Bewertungen von Krankheitsverläufen nur auf neue Chemotherapieprotokolle zu beziehen, schränkt den Blick für die onkologischen Möglichkeiten ein. Der Beitrag von

palliativmedizinischen und supportiven Maßnahmen in der Behandlung des Pankreaskarzinoms kann nur durch systematische Erfassung und Analyse dieser Therapieformen besser bewertet werden

Bei der Untersuchung der Ernährungssituation zum Zeitpunkt der Diagnose wurde ein präadipöser BMI als statistisch relevanter Überlebensvorteil errechnet. Wodurch der Überlebensvorteil bei Patienten mit höherem BMI erlangt wird, konnte nicht eruiert werden, da nicht definiert werden konnte, ob die konsumierende Krankheit des Pankreaskarzinoms weniger gravierend war oder die kräftezehrende Behandlung mit Chemotherapeutika besser vertragen wurde. Der Überlebensvorteil war bereits bei Adipositas mit einem definierten BMI von über 30 kg/m² nicht mehr nachweisbar. Teils könnten Adipositas-begleitende Erkrankungen, wie beispielsweise mikroangiopathische Veränderungen oder Endorganbeeinträchtigungen zum negativen Einfluss des Krankheitsverlaufes beitragen. Modelle an Mäusen zeigten, dass viszerales Fettgewebe die Zytokinproduktion und lokale Entzündungsreaktionen im Körper steigert, sodass schneller wachsende und aggressivere Tumorsubtypen im Pankreas entstehen können [51]. In der untersuchten Zielkohorte wurden, entgegen der Erwartungen wenige Personen (< 3%) mit einer Kachexie diagnostiziert (siehe Tabelle 23). In anderen Studien wurde von 70-80% der Patienten berichtet [52], [53]. Die Beobachtung dieser Arbeit bezieht sich jedoch nur auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung und nicht den Verlauf der Ernährungssituation der Patienten, was diese Unterschiede teilweise erklären könnte. Es wäre daher interessant, den Verlauf des BMI zum Therapieerfolg in Beziehung zu setzen, zumal gezeigt wurde, dass gerade Personen mit einem höheren Ausgangs-BMI zur Entwicklung einer Tumorkachexie neigen, hier aber kein Einfluss auf die Überlebenszeiten nachgewiesen werden konnte [35]. Auch der Effekt von ggf. Nahrungssupplementation ist in diesem Zusammenhang viel diskutiert. Da eine Dokumentation über Ernährungstherapie im elektronischen Tumordokumentationssystem bisher nicht erfolgt, kann zu dieser Frage in der vorliegenden Arbeit nicht Stellung bezogen werden.

In der Zielkohorte von 145 Patienten wurde für sechs Patienten ein Überleben länger als 2 Jahre nachgewiesen, einer der Patienten lebte noch zum Zeitpunkt der letzten Abfrage (OS mindestens 66,52 Monate). Bei den Behandlungsverläufen der Patienten fiel auf, dass es zu langen Zeiten ohne (oder mit nicht dokumentierter) Therapie gegen Ende der Krankheitsverläufe kam. Es wäre interessant zu erfahren, ob die Wirksamkeit der eingesetzten Chemotherapien zu einer langfristigen Kontrolle der Erkrankung beitragen konnte. Eine Studie von 2016 empfiehlt die wiederholte Verifizierung der Diagnose mittels Feinnadelbiopsie bei überdurchschnittlich langer Überlebenszeit der Patienten [54]. Dies kann zur Erkennung von

Diagnoseirrtümern, aber auch zur besseren Charakterisierung des Tumors und der Therapieeffekte sinnvoll sein. Langzeiteffekte der Chemotherapie könnten so besser beobachtet werden. Zum Beispiel stellt die Entwicklung von Resistenzen gegen die häufig eingesetzten Gemcitabin-basierten Chemotherapiekonzepte eine Schwierigkeit dar, die bislang noch nicht vollständig verstanden ist [55], [56]. Bei einem überdurchschnittlich langanhaltenden Krankheitsverlauf wäre eine Analyse des Tumormaterials gerade in Hinsicht auf diese Mechanismen interessant. So ließen sich ggf. Hinweise für neue Therapiekonzepte und Therapiekombinationen ableiten. Neue Ansätze weisen durch Analysen des Genmaterials (*next generation sequencing*) Mutationen nach, um zielgerichtet therapieren zu können. In einer doppelblind randomisierten Studie von 2019 wurde als neue zielgerichtete Therapie der PARP(Poly-ADP-ribose-Polymerasen)-Inhibitor Olaparib bei Patienten mit BRCA Mutationen eingesetzt und führte zu einem längeren progressionsfreien Intervall (7,4 *versus* 3,8 Monate) [57]. Die Zulassung des Medikaments bezieht sich auf die Erhaltungstherapie. Es sollte erwähnt werden, dass lediglich 7,5% der getesteten Personen diese Mutation aufwiesen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die Daten von Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas aus dem onkologischen Zentrum der Universitätsmedizin Rostock über einen Zeitraum von 7 Jahren (Juli 2011 bis einschließlich Juni 2018; 196 Patienten) ausgewertet. Die Zielkohorte (n = 145) mit allen Patienten, die eine palliative Behandlung des Karzinoms erhielten, unterteilte sich in einen Großteil von Patienten mit Primärdiagnose und einigen Rezidiven. In den untersuchten Parametern der medianen Überlebenszeiten, der Altersverteilung, der Geschlechterverteilung, dem Tumorstadium, der Ernährungssituation und der Chemotherapieapplikation wurde kein signifikanter Unterschied in diesen beiden Kohorten nachgewiesen. Mit Erhalt einer Chemotherapie bei palliativer Behandlungsintention (n = 90) wurde das mediane Überleben signifikant verlängert (259 Tage *versus* 67 Tage ohne Chemotherapie).

Für die Chemotherapien Gemcitabin, Gemcitabin + Erlotinib, FOLFIRINOX und Gemcitabin + nab-Paclitaxel wurden die Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudien mit den Eigenschaften der Patienten der Universitätsmedizin Rostock verglichen. Insgesamt 84% der Patienten mit einer studien-bezogenen Therapie konnten einer Zulassungsstudie zugeordnet werden. Bezüglich der Zulassungskriterien erfüllten 47% diese nicht. Es konnte gezeigt werden, dass in den Überlebenszeiten kein Unterschied zwischen Patienten mit erfüllten und nicht erfüllten Studienkriterien bestand. Somit kann bezogen auf die hier untersuchte Zielkohorte von einer ausreichenden externen Validität der Studien ausgegangen werden. Werden die verschiedenen Therapieregime differenziert betrachtet, ist für die statistische Aussagekraft die kleine Fallzahl zu berücksichtigen.

In der klinischen Realität der Universitätsmedizin Rostock erreichte das FOLFIRINOX Regime im palliativen Anwendungsbereich ein signifikant längeres medianes Überleben im Vergleich zu den anderen untersuchten Chemotherapieoptionen (444 Tage), wohingegen die anderen Therapieregime mit Gemcitabin (215 Tage) bezüglich der Überlebenszeiten vergleichbar waren. Möglicherweise sind geringe Unterschiede aufgrund der kleinen Patientenkohorten statistisch nicht signifikant erfasst.

Bei Betrachtung des Ernährungsstatus zum Diagnosezeitpunkt konnte ein signifikanter Überlebensvorteil bei Präadipositas errechnet werden. Ein Verlauf des BMIs während der Krankheitsdauer war aus den retrospektiven Daten nicht ausreichend extrahierbar. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer detaillierteren, am ehesten prospektiven, Untersuchung.

Eine Subgruppe besteht aus Patienten mit einer überdurchschnittlich langen Überlebenszeit (länger als 2 Jahre). Sie stützt die zuvor erlangten Erkenntnisse mit einem jüngeren medianen Alter von 60,05 Jahre versus 67,58 Jahre in der Zielkohorte. Vier der sechs Patienten wiesen den Ernährungszustand der Präadipositas auf. Außerdem erhielten drei der sechs Patienten als Erstlinientherapie das FOLFIRINOX Regime. Bezogen auf die Einschlusskriterien der jeweiligen Studien zeigte sich keine Tendenz in der Subgruppe. Eine genauere Untersuchung der Einflüsse von Therapie-, Patienten-, und der Tumoreigenschaften wäre hier erstrebenswert. Dies könnte für weitere Patienten zu verbesserten Therapiesequenzen und damit längerer Überlebenszeit führen.

VII. THESEN

1. Im Zeitraum Juli 2011 bis Juni 2018 wurden 196 Patienten mit einem Pankreaskarzinom an der Universitätsmedizin Rostock behandelt. 145 davon wurden von Beginn der Behandlung an palliativ versorgt (n = 108) oder wechselten im Verlauf der Krankheit zu dieser Therapieintention (n = 37).
2. Die Gesamtkohorte der Universitätsmedizin in Rostock ist in Hinsicht auf die Verteilung der Behandlungsintentionen repräsentativ zum Patientenkollektiv in Deutschland. In ihren Charakteristika zeigt sie eine tendenziell jüngere Altersstruktur auf (67 versus 72 bzw 74 Jahre).
3. Bezüglich der Überlebenszeiten, der Altersverteilung, der Geschlechterverteilung, der Tumorstadien, der Ernährungssituation oder der Chemotherapieapplikation gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen mit einer primär palliativen Diagnose oder einem Rezidiv.
4. 62% der Pankreaskarzinom-Patienten wurden im palliativen Setting mit einer Chemotherapie behandelt. Die Applikation einer Chemotherapie stellte einen signifikanten Überlebensvorteil in der palliativen Therapie dar.
5. Die Chemotherapieregime Gemcitabin, Gemcitabin + Erlotinib und Gemcitabin + nab-Paclitaxel unterschieden sich in der untersuchten Zielkohorte im medianen Überleben nicht statistisch relevant voneinander. FOLFIRINOX stellte eine Therapieoption mit einer statistisch relevanten Signifikanz in der Verlängerung des medianen Überlebens dar.
6. Die Überlebenszeiten der Studien wurden von fast allen Medikamenten auch in der klinischen Realität erreicht und teilweise verlängert, lediglich Gemcitabin + nab-Paclitaxel zeigte ein kürzeres medianes Überleben von circa fünf Tagen.
7. Es wurden die Zulassungsstudien und die klinische Realität verglichen. Für 84% der Patienten, die mit Gemcitabin, Gemcitabin + Erlotinib, FOLFIRINOX oder Gemcitabin + nab-Paclitaxel behandelt wurden (n = 74) konnte eine Zuordnung in erfüllte oder nicht erfüllte Studienkriterien erfolgen. 53% der zugeordneten Patienten erfüllten die Studieneinschlusskriterien ihrer passenden Zulassungsstudie, 47% widersprachen mindestens einem Einschlusskriterium.

8. Mit Zuordnung der Patienten in die Gruppe erfüllte beziehungsweise nicht erfüllte Studieneinschlusskriterien ließen sich keine Überlebensvor- oder -nachteile für die jeweiligen behandelten Patienten erkennen.
9. Die medianen Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Ernährungsstatus zum Beginn der palliativen Behandlungssituation (Untergewicht, Normalgewicht, Präadipositas, Adipositas) ergaben ein signifikant längeres Überleben bei Patienten mit Präadipositas.
10. Sechs der 145 Patienten aus der Zielkohorte lebten länger als 2 Jahre nach Erstdiagnose. Diese Patienten sind heterogen bezüglich des Geschlechts, des Alters, der Tumorstadien, des BMI, der applizierten Chemotherapie, erfüllten Studienkriterien und Zweitlinientherapien. Die Beobachtung stützt die Thesen zum Überlebensvorteil bei Behandlung mit FOLFIRINOX und für einen präadipösen Ernährungszustand. Im Median sind die Patienten jünger als die Zielkohorte.

VIII. QUELLENVERZEICHNIS

Internetquellen letzter Zugriff 27.02.2022 15:20Uhr

- [1] "Krebsdaten/Bauchspeicheldrüsenkrebs." [Online]. Available: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs_node.html.
- [2] S. Fazal and M. W. Saif, "Supportive and palliative care of pancreatic cancer," *J. Pancreas*, vol. 8, no. 2, pp. 240–253, 2007.
- [3] "Onkopedia." [Online]. Available: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@@view/html/index.html#litID0EHWAG>.
- [4] R. L. Siegel, K. D. Miller, H. E. Fuchs, and A. Jemal, "Cancer statistics, 2022," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 72, no. 1, pp. 7–33, 2022.
- [5] H. Oettle *et al.*, "Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Long-term Outcomes Among Patients With Resected Pancreatic Cancer: The CONKO-001 Randomized Trial," *JAMA*, vol. 310, no. 14, pp. 1473–1481, Oct. 2013.
- [6] L. Cong *et al.*, "Tumor size classification of the 8th edition of TNM staging system is superior to that of the 7th edition in predicting the survival outcome of pancreatic cancer patients after radical resection and adjuvant chemotherapy," *Sci. Rep.*, 2018.
- [7] G. R. Varadhachary *et al.*, "Borderline resectable pancreatic cancer: Definitions, management, and role of preoperative therapy," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 13, no. 8, pp. 1035–1046, 2006.
- [8] M. P. Callery, K. J. Chang, E. K. Fishman, M. S. Talamonti, L. William Traverso, and D. C. Linehan, "Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Expert consensus statement," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 16, no. 7, pp. 1727–1733, 2009.
- [9] R. Klassifikation, "R-Klassifikation Krebsgesellschaft." [Online]. Available: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/klassifikation-von-tumoren-tnm-.html>.
- [10] C. Wittekind *et al.*, "A uniform residual tumor (R) classification: Integration of the R classification and the circumferential margin status," *Cancer*, vol. 115, no. 15, pp. 3483–3488, 2009.
- [11] D. K. A. Deutsche Krebsgesellschaft, "Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom," vol. 2.0, no. 032/0100L, pp. 1–222, 2021.
- [12] J. P. Neoptolemos *et al.*, "Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial," *Lancet*, vol. 389, no. 10073, pp. 1011–1024, 2017.
- [13] R. Hansen, E. Quebbeman, P. Ritch, C. Chitambar, and T. Anderson, "Continuous 5-fluorouracil (5FU) infusion in carcinoma of the pancreas: A phase II study," *Am. J. Med. Sci.*, 1988.
- [14] H. a 3Rd Burris *et al.*, "Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial," *J. Clin. Oncol.*, vol. 15, no. 6, pp. 2403–2413, 1997.
- [15] M. J. Moore *et al.*, "Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group," *J. Clin. Oncol.*, vol. 25, no. 15, pp. 1960–1966, 2007.
- [16] D. D. Von Hoff *et al.*, "Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine," *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, no. 18, pp. 1691–1703, 2013.
- [17] T. Conroy *et al.*, "FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, no. 19, pp. 1817–1825, 2011.
- [18] K. Tobita *et al.*, "Epidermal growth factor receptor expression in human pancreatic cancer: Significance for liver metastasis," *Int. J. Mol. Med.*, 2003.
- [19] A. R. Tan *et al.*, "Evaluation of biologic end points and pharmacokinetics in patients with

- metastatic breast cancer after treatment with erlotinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor,” *J. Clin. Oncol.*, 2004.
- [20] N. Zeghari-Squalli, E. Raymond, E. Cvitkovic, and F. Goldwasser, “Cellular pharmacology of the combination of the DNA topoisomerase I inhibitor SN-38 and the diamminocyclohexane platinum derivative oxaliplatin,” *Clin. Cancer Res.*, 1999.
- [21] R. G. Azrak *et al.*, “Therapeutic Synergy between Irinotecan and 5-Fluorouracil against Human Tumor Xenografts,” *Clin. Cancer Res.*, 2004.
- [22] J. R. Infante *et al.*, “Peritumoral fibroblast SPARC expression and patient outcome with resectable pancreatic adenocarcinoma,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 25, no. 3, pp. 319–325, 2007.
- [23] K. K. Frese *et al.*, “Nab-paclitaxel potentiates gemcitabine activity by reducing cytidine deaminase levels in a mouse model of pancreatic cancer,” *Cancer Discov.*, 2012.
- [24] D. D. Von Hoff *et al.*, “Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: A phase I/II trial,” *J. Clin. Oncol.*, 2011.
- [25] H. Oettle *et al.*, “Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: Outcomes from the CONKO-003 Trial,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 32, no. 23, 2014.
- [26] A. Wang-Gillam *et al.*, “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,” *Lancet*, vol. 387, no. 10018, pp. 545–557, 2016.
- [27] “Kompetenznetz-Leukaemie.” [Online]. Available: https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/scores/performance_status/.
- [28] “WHO Definition 2002 Palliative Care,” p. 2002, 2002.
- [29] M. W. Haun *et al.*, “Early palliative care for adults with advanced cancer,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017.
- [30] E. E. Calle, C. Rodriguez, K. Walker-thurmond, and M. J. Thun, “new england journal,” pp. 1625–1638, 2003.
- [31] R. Carreras-Torres *et al.*, “The Role of Obesity, Type 2 Diabetes, and Metabolic Factors in Pancreatic Cancer: A Mendelian Randomization Study,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 109, no. 9, pp. 1–9, 2017.
- [32] D. S. Michaud, E. Giovannucci, W. C. Willett, G. A. Colditz, M. J. Stampfer, and C. S. Fuchs, “Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer,” *J. Am. Med. Assoc.*, 2001.
- [33] K. C. Fearon, A. C. Voss, and D. S. Hustead, “Definition of cancer cachexia: Effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 83, no. 6, pp. 1345–1350, 2006.
- [34] T. Zhou *et al.*, “Development and validation of a clinically applicable score to classify cachexia stages in advanced cancer patients,” *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle*, vol. 9, no. 2, pp. 306–314, 2018.
- [35] L. Nemer *et al.*, “Predictors of Pancreatic Cancer-Associated Weight Loss and Nutritional Interventions,” *Pancreas*, 2017.
- [36] R. K. I. Zentrum für Krebsregisterdaten, “Bauchspeicheldrüse RKI,” pp. 60–63, 2017.
- [37] L. Sharp, A. E. Carsin, D. P. Cronin-Fenton, D. O’Driscoll, and H. Comber, “Is there under-treatment of pancreatic cancer? Evidence from a population-based study in Ireland,” *Eur. J. Cancer*, vol. 45, no. 8, pp. 1450–1459, May 2009.
- [38] N. Bernards, N. H. Mohammad, G. J. Creemers, I. H. J. T. De Hingh, H. W. M. Van Laarhoven, and V. E. P. P. Lemmens, “Ten weeks to live: A population-based study on treatment and survival of patients with metastatic pancreatic cancer in the south of the Netherlands,” *Acta Oncol. (Madr)*, vol. 54, no. 3, pp. 403–410, Mar. 2015.
- [39] A. Kharat, M. Brendle, A. Chhibber, N. Chaiyakunapruk, and J. Biskupiak, “Comparative safety and efficacy of therapeutic options in resectable and advanced/metastatic pancreatic cancer: A systematic review and indirect comparison,” *Oncol. Res. Treat.*, vol. 44, no. 9, pp. 476–484, 2021.
- [40] J. Schildmann, J. Tan, S. Salloch, and J. Vollmann, “‘Well, I Think There Is Great Variation...’: A Qualitative Study of Oncologists’ Experiences and Views Regarding

- Medical Criteria and Other Factors Relevant to Treatment Decisions in Advanced Cancer,” *Oncologist*, 2013.
- [41] M. C. Cheung, R. Yang, M. M. Byrne, C. C. Solorzano, A. Nakeeb, and L. G. Koniaris, “Are patients of low socioeconomic status receiving suboptimal management for pancreatic adenocarcinoma?,” *Cancer*, 2010.
- [42] D. Cunningham *et al.*, “Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer,” *N. Engl. J. Med.*, 2006.
- [43] N. Bernards, G. J. Creemers, G. A. P. Nieuwenhuijzen, K. Bosscha, J. F. M. Puijijt, and V. E. P. P. Lemmens, “No improvement in median survival for patients with metastatic gastric cancer despite increased use of chemotherapy,” *Ann. Oncol.*, 2013.
- [44] U.S Food and Drug Administrations, “<https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>.” [Online]. Available: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>.
- [45] N. Marschner *et al.*, “Survival of Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma in Routine Practice Differs From That in Clinical Trials—Analyses From the German Clinical RCC Registry,” *Clin. Genitourin. Cancer*, vol. 15, no. 2, pp. e209–e215, 2017.
- [46] J. B. and S. H.-H. Christopher S. von Bartheld, Glowicz, and C. M. Bunney, P. E., Zink, A. N., Holm, A. A., Billington, C. J., & Kotz, “Modernizing Clinical Trial Eligibility Criteria: Recommendations of the ASCO-Friends of Cancer Research Washout Period and Concomitant Medication Work Group,” *Physiol. Behav.*, vol. 176, no. 5, pp. 139–148, 2017.
- [47] Y. Nemoto *et al.*, “Efficacy and Safety of Immunotherapy-Based Combinations as First-Line Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma in Patients Who Do Not Meet Trial Eligibility Criteria,” *Target. Oncol.*, 2022.
- [48] L. Mol, M. Koopman, C. W. M. Van Gils, P. B. Ottevanger, and C. J. A. Punt, “Comparison of treatment outcome in metastatic colorectal cancer patients included in a clinical trial versus daily practice in the Netherlands,” *Acta Oncol. (Madr)*, vol. 52, no. 5, pp. 950–955, Jun. 2013.
- [49] E. Basch *et al.*, “Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: A randomized controlled trial,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 34, no. 6, pp. 557–565, 2016.
- [50] G. Vanbutsele *et al.*, “Effect of early and systematic integration of palliative care in patients with advanced cancer: a randomised controlled trial,” *Lancet Oncol.*, 2018.
- [51] P. Cascetta *et al.*, “Pancreatic Cancer and Obesity: Molecular Mechanisms of Cell Transformation and Chemoresistance,” pp. 1–18.
- [52] J. Bachmann, M. W. Büchler, H. Friess, and M. E. Martignoni, “Cachexia in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer: Impact on survival and outcome,” *Nutr. Cancer*, 2013.
- [53] S. Mitsunaga, E. Kasamatsu, and K. Machii, “Incidence and frequency of cancer cachexia during chemotherapy for advanced pancreatic ductal adenocarcinoma,” *Support. Care Cancer*, 2020.
- [54] M. Zijlstra *et al.*, “Does long-term survival exist in pancreatic adenocarcinoma?,” *Acta Oncol. (Madr)*, vol. 55, no. 3, pp. 259–264, Jan. 2016.
- [55] Z. Gu, Y. Du, X. Zhao, and C. Wang, “Tumor microenvironment and metabolic remodeling in gemcitabine-based chemoresistance of pancreatic cancer,” *Cancer Lett.*, vol. 521, pp. 98–108, 2021.
- [56] S. Zeng, M. Pöttler, B. Lan, R. Grützmann, C. Pilarsky, and H. Yang, “Chemoresistance in pancreatic cancer,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, no. 18, pp. 1–19, 2019.
- [57] T. Golan *et al.*, “Maintenance Olaparib for Germline BRCA -Mutated Metastatic Pancreatic Cancer,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 381, no. 4, pp. 317–327, 2019.

IX. ANHANG

9.1 KONGRESSBEITRAG ZUR JAHRESTAGUNG DER DGHO 2018

Approved palliative chemotherapy regimens in unresectable pancreatic cancer: about 1/3 of patients in clinical routine show differences to trial entry criteria

Henze L.; Harder P.; Kragl B.; Murua Escobar H.; Große-Thie C.; Junghanß C.

University Medical Center Rostock, Clinic for Haematology, Oncology and

Palliative Care, Rostock, Germany

Introduction: During the last years novel chemotherapeutic protocols for palliative treatment of unresectable pancreatic adenocarcinoma were introduced into clinics. These protocols have been evaluated in phase III clinical trials enrolling only patients fulfilling defined inclusion criteria. After approval the protocols are usually applied in the general population of patients representing a more heterogenic cohort. Here, we analyzed a single center advanced pancreatic cancer cohort in regards to patient selection in published clinical trials and clinical routine.

Methods: A retrospective analysis of patients with pancreatic adenocarcinoma treated at the Oncology Centre of the Rostock University Medical Center from July 2011 to June 2016 was performed. By chart review 100 patients with unresectable disease were classified according to firstline palliative chemotherapy (gemcitabine, gemcitabine + erlotinib, FOLFIRINOX, gemcitabine + nab-paclitaxel) with respect to inclusion/exclusion criteria of the corresponding trial as well as outcome.

Results: The cohort of 100 patients displayed a median age of 67 years. 63 of 100 patients received chemo- or radiochemotherapy and showed a median overall survival (OS) of 10.8 months, whereas the median OS of 37 patients not receiving chemotherapy was 2,6 months. 48 patients received firstline palliative chemotherapy according to one of the four selected regimens, with 37.5% of them not fulfilling trial entry criteria: Gemcitabine was given to 15 patients of whom 20% would not have been eligible because of low platelets or low haemoglobin. Of 13 patients treated with gemcitabine + erlotinib 23% were not fulfilling trial criteria. 11 patients received FOLFIRINOX, 54% not concordant with trial criteria (restricted liver function tests, lack of metastases, previous treatment). 9 patients were treated with gemcitabine + nab-paclitaxel, 66% contradictory to trial criteria (restricted liver function tests, bilirubin levels, adjuvant chemotherapy in the past). By lack of specific data 10 patients could not yet be defined as compatible or incompatible with trial criteria.

Conclusions: 37.5% of patients treated with approved strategies of palliative chemotherapy in pancreatic cancer did not match the respective trial entry criteria. This practice may lead to

increased risks or other effects not yet analyzed. For future trials a widening of selection criteria with adaptation to clinical routine should be considered.

Disclosure: No conflict of interest disclosed.

Angenommen als Vortrag V381 (30.09.2018 Freier Vortrag: Sonstige Onkologie)

9.2 STATISTISCHE BERECHNUNGEN

9.2.1 ZU 4.2.1

Tabelle 26: Zusammenfassung der Fallverarbeitung der Kohorte _p und _kp

| Therapieansatz | Gesamtzahl | Anzahl der Todesfälle | n | Zensiert | |
|----------------|------------|-----------------------|----|----------|---------|
| | | | | | Prozent |
| Kohorte_p | 108 | 93 | 15 | | 13,9% |
| Kohorte_kp | 37 | 33 | 4 | | 10,8% |
| Gesamt | 145 | 126 | 19 | | 13,1% |

Tabelle 27: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeiten der Kohorte _p und _kp

| Therapieansatz | Schätzer | Mittelwert ^a | | | Median | | | |
|----------------|----------|-------------------------|------------------------|-----------------|----------|-----------------|------------------------|-----------------|
| | | Std.- Fehler | 95%-Konfidenzintervall | | Schätzer | Std.- Fehler | 95%-Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| Kohorte_p | 247,992 | 24,982 | 199,028 | 296,956 | 165,000 | 26,897 | 112,283 | 217,717 |
| Kohorte_kp | 321,147 | 63,712 | 196,272 | 446,022 | 206,000 | 32,070 | 143,142 | 268,858 |
| Gesamt | 270,090 | 26,809 | 217,543 | 322,636 | 194,000 | 20,024 | 154,753 | 233,247 |

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 28: Chi-Quadrat der Überlebenszeiten der Kohorte _p und _kp

| | Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Sig. |
|---|-------------|----------------|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 1,116 | 1 | ,291 |
| Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Therapieansatz. | | | |

9.2.2 ZU 4.2.2

Tabelle 29: Mittelwerte des Alters der Kohorte _p und _kp

| | Therapieansatz | n | Mittelwert | Std.-Abweichung | Standardfehler des Mittelwertes |
|-------|----------------|-----|------------|-----------------|---------------------------------|
| Alter | Kohorte_p | 108 | 66,60 | 10,365 | ,997 |
| | Kohorte_kp | 37 | 65,30 | 9,565 | 1,573 |

Tabelle 30: T-Test bei unabhängigen Stichproben, Mittelwerte des Alters der Kohorte _p und _kp

| | | Levene-Test der Varianzgleichheit | | T-Test für die Mittelwertgleichheit | | | | | 95% Konfidenzintervall der Differenz | |
|-------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|-------------------------------------|--------|-----------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------------|-------|
| | | F | Signifikanz | T | df | Sig. (2-seitig) | Mittlere Differenz | Standardfehler der Differenz | Untere | Obere |
| Alter | Varianzen sind gleich | ,029 | ,866 | ,673 | 143 | ,502 | 1,305 | 1,937 | -2,525 | 5,134 |
| | Varianzen sind nicht gleich | | | ,701 | 67,136 | ,486 | 1,305 | 1,862 | -2,412 | 5,021 |

9.2.3 ZU 4.2.3

Tabelle 31: Geschlechterverteilung der Kohorte _p und _kp

| | | Geschlecht | | Gesamt |
|-------------|------------|------------|------|--------|
| | | Frau | Mann | |
| Untergruppe | Kohorte_p | 42 | 66 | 108 |
| | Kohorte_kp | 18 | 19 | 37 |
| Gesamt | | 60 | 85 | 145 |

Tabelle 32: Chi-Quadrat-Test der Geschlechterverteilung der Kohorte _p und _kp

| | Wert | df | Asymptotische Signifikanz (zweiseitig) | Exakte Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz (1-seitig) | Punkt-Wahrscheinlichkeit |
|------------------------------------|--------------------|----|--|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Chi-Quadrat nach Pearson | 1,082 ^a | 1 | ,298 | ,336 | ,198 | |
| Kontinuitätskorrektur ^b | ,717 | 1 | ,397 | | | |
| Likelihood-Quotient | 1,073 | 1 | ,300 | ,336 | ,198 | |
| Exakter Test nach Fisher | | | | ,336 | ,198 | |
| Zusammenhang linear-mit-linear | 1,075 ^c | 1 | ,300 | ,336 | ,198 | ,089 |
| Anzahl der gültigen Fälle | 145 | | | | | |

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 15,31.
 b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet
 c. Die standardisierte Statistik ist -1,037.

9.2.4 ZU 4.2.4

Tabelle 33: Tumorstadium der Kohorte _p und _kp

| Untergruppe | | Stadium | | | Gesamt |
|-------------|------------|-----------|-----------------------|-----------|--------|
| | | Metastase | lokal fortgeschritten | unbekannt | |
| Kohorte_p | Kohorte_p | 95 | 11 | 2 | 108 |
| | Kohorte_kp | 29 | 7 | 1 | 37 |
| Gesamt | | 124 | 18 | 3 | 145 |

Tabelle 314: Chi-Quadrat-Test des Tumorstadiums der Kohorte _p und _kp

| | Wert | df | Asymptotische Signifikanz (zweiseitig) | Exakte Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz (1-seitig) | Punkt-Wahrscheinlichkeit |
|---|-------------------------|----|--|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Chi-Quadrat Pearson | nach 2,086 ^a | 2 | ,352 | ,367 | | |
| Likelihood-Quotient | 1,938 | 2 | ,379 | ,586 | | |
| Exakter Test nach Fisher | 2,480 | | | ,293 | | |
| Zusammenhang linear-mit-linear | 1,660 ^b | 1 | ,198 | ,262 | ,145 | ,074 |
| Anzahl der gültigen Fälle | 145 | | | | | |
| a. 3 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 0,77. b. Die standardisierte Statistik ist 1,289. | | | | | | |

9.2.5 Zu 4.2.5

Tabelle 325: Mittelwerte des BMI der Kohorte _p und _kp

| | Therapieansatz | n | Mittelwert | Std.-Abweichung | Standardfehler des Mittelwertes |
|-----|----------------|----|------------|-----------------|---------------------------------|
| BMI | Kohorte_kp | 31 | 26,7645 | 4,43430 | ,79642 |
| | Kohorte_p | 97 | 25,3854 | 4,34917 | ,44159 |

Tabelle 33: T-Test bei unabhängigen Stichproben, Mittelwerte des BMI der Kohorte _p und _kp

| | | Levene-Test der Varianzgleichheit | | T-Test für die Mittelwertgleichheit | | | | | | |
|-----|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|-------------------------------------|--------|-----------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------|
| | | F | Signifikanz | T | df | Sig. (2-seitig) | Mittlere Differenz | Standardfehler der Differenz | 95% Konfidenzintervall der Differenz | |
| | | | | | | | | | Untere | Obere |
| BMI | Varianzen sind gleich | ,078 | ,780 | 1,530 | 126 | ,129 | 1,37916 | ,90153 | - ,40494 | 3,16325 |
| | Varianzen sind nicht gleich | | | 1,514 | 49,810 | ,136 | 1,37916 | ,91066 | - ,45012 | 3,20843 |

9.2.6 Zu 4.2.6

Tabelle 34: Anwendung einer Chemotherapie in der Kohorte _p und _kp

| | | Anwendung einer Chemotherapie | | |
|-------------|------------|-------------------------------|------------------------|--------|
| | | keine Chemotherapie erhalten | Chemotherapie erhalten | Gesamt |
| Untergruppe | Kohorte_p | 40 | 68 | 108 |
| | Kohorte_kp | 15 | 22 | 37 |
| Gesamt | | 55 | 90 | 145 |

Tabelle 35: Chi-Quadrat-Test der Anwendung einer Chemotherapie in der Kohorte _p und _kp

| | Wert | df | Asymptotische Signifikanz (zweiseitig) | Exakte Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz (1-seitig) | Punkt- Wahrscheinlichkeit |
|--|------------------------|----|--|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| Chi-Quadrat Pearson | nach ,144 ^a | 1 | ,705 | ,845 | ,425 | |
| Kontinuitätskorrektur ^b | ,033 | 1 | ,855 | | | |
| Likelihood-Quotient | ,143 | 1 | ,705 | ,845 | ,425 | |
| Exakter Test Fisher | nach | | | ,700 | ,425 | |
| Zusammenhang linear- mit-linear | ,143 ^c | 1 | ,706 | ,845 | ,425 | ,144 |
| Anzahl der gültigen Fälle | 145 | | | | | |
| a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 14,03. b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet c. Die standardisierte Statistik ist -0,378. | | | | | | |

9.2.7 ZU 4.3

Tabelle 36: Zusammenfassung der Fallverarbeitung bei Erhalt oder Nicht-Erhalt einer Chemotherapie

| | Gesamtzahl | Anzahl der Todesfälle | Zensiert | |
|---------------------|------------|-----------------------|----------|---------|
| | | | n | Prozent |
| Keine Chemotherapie | 55 | 46 | 9 | 16,4% |
| Chemotherapie | 90 | 80 | 10 | 11,1% |
| Gesamt | 145 | 126 | 19 | 13,1% |

Tabelle 37: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit bei Erhalt oder Nicht-Erhalt einer Chemotherapie

| | Mittelwert ^a | | | | Median | | | |
|---------------------|-------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|----------|-----------------|------------------------|-----------------|
| | Schätzer | Std.- Fehler | 95%-Konfidenzintervall | | Schätzer | Std.- Fehler | 95%-Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| Keine Chemotherapie | 98,244 | 12,899 | 72,962 | 123,526 | 67,000 | 15,235 | 37,139 | 96,861 |
| Chemotherapie | 359,861 | 36,596 | 288,133 | 431,588 | 259,000 | 21,828 | 216,217 | 301,783 |
| Gesamt | 270,090 | 26,809 | 217,543 | 322,636 | 194,000 | 20,024 | 154,753 | 233,247 |

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 38: Chi-Quadrat bei Erhalt oder Nicht-Erhalt einer Chemotherapie

| | Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Sig. |
|-----------------------|-------------|----------------|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 59,628 | 1 | ,000 |

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Chemotherapie.

9.2.8 Zu 4.4

Tabelle 39: Häufigkeiten der unterschiedlichen Chemotherapiekonzepte

| | Häufigkeit | (1) | (2) | (3) |
|-----------------------------|------------|-------|-------|-------|
| palliativ ^b | | | | |
| 1=Gemcitabin | 22 | -,250 | -,250 | -,250 |
| 2=Gemcitabin+Erlotinib | 15 | ,750 | -,250 | -,250 |
| 3=FOLFIRINOX | 16 | -,250 | ,750 | -,250 |
| 4=Gemcitabin+nab-Paclitaxel | 21 | -,250 | -,250 | ,750 |

a. Kategorie-Variable: palliativ (Studien)
b. Kodierung für einfache Parameter

Tabelle 40: Variablen der Kaplan-Meier-Kurve zu den unterschiedlichen Chemotherapiekonzepten

| | B | SE | Wald | df | Signifikanz | Exp(B) |
|-------------------------------|-------|------|-------|----|-------------|--------|
| palliativ | | | 5,146 | 3 | ,161 | |
| Gemcitabin+ Erlotinib | -,260 | ,349 | ,556 | 1 | ,456 | ,771 |
| FOLFIRINOX | -,816 | ,362 | 5,077 | 1 | ,024 | ,442 |
| Gemcitabin+n ab-Paclitaxel | -,306 | ,340 | ,812 | 1 | ,367 | ,736 |

Tabelle 41: Zusammenfassung der Fallverarbeitung der unterschiedlichen Chemotherapiekonzepte

| | Gesamtzahl | Anzahl der Todesfälle | Zensiert | |
|---------------------------|------------|--------------------------|----------|---------|
| | | | n | Prozent |
| Gemcitabin | 22 | 21 | 1 | 4,5% |
| Gemcitabin+Erlotinib | 15 | 15 | 0 | 0,0% |
| FOLFIRINOX | 16 | 13 | 3 | 18,8% |
| Gemcitabin+nab-Paclitaxel | 21 | 15 | 6 | 28,6% |
| Gesamt | 74 | 64 | 10 | 13,5% |

Tabelle 42: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit der unterschiedlichen Chemotherapiekonzepte

| | Mittelwert ^a | | | | Median | | | |
|-------------------------------|-------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|----------|-----------------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | Std.- Fehler | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | Std.- Fehler | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| Gemcitabin | 276,763 | 47,306 | 184,043 | 369,484 | 215,000 | 82,784 | 52,743 | 377,257 |
| Gemcitabin+Erlotinib | 325,933 | 69,568 | 189,579 | 462,287 | 254,000 | 38,644 | 178,258 | 329,742 |
| FOLFIRINOX | 568,643 | 120,441 | 332,579 | 804,707 | 444,000 | 42,094 | 361,496 | 526,504 |
| Gemcitabin+nab- Paclitaxel | 327,123 | 53,088 | 223,070 | 431,176 | 259,000 | 40,703 | 179,223 | 338,777 |
| Gesamt | 373,348 | 42,889 | 289,286 | 457,410 | 264,000 | 17,295 | 230,102 | 297,898 |

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 43: Chi-Quadrat der unterschiedlichen Chemotherapiekonzepte

| | Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Sig. |
|--|-------------|----------------|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 5,335 | 3 | ,149 |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | 6,492 | 3 | ,090 |
| Tarone-Ware | 6,037 | 3 | ,110 |
| Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von palliativ. | | | |

Tabelle 44: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Gemcitabin und FOLFIRINOX

| Erstlinie | Gesamtzahl | Anzahl der Ereignisse | N | Zensiert Prozent |
|------------|------------|-----------------------|---|------------------|
| Gemcitabin | 22 | 21 | 1 | 4,5% |
| FOLFIRINOX | 16 | 13 | 3 | 18,8% |
| Gesamt | 38 | 34 | 4 | 10,5% |

Tabelle 45: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit Gemcitabin und FOLFIRINOX

| Erstlinie | Schätzer | Mittelwert ^a | | | Median | | | |
|--|----------|-------------------------|------------------------|--------------|-------------|------------------------|---------------|--------------|
| | | Std.-Fehler | 95%-Konfidenzintervall | | Std.-Fehler | 95%-Konfidenzintervall | | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| Gemcitabin | 276,763 | 47,306 | 184,043 | 369,484 | 215,000 | 82,784 | 52,743 | 377,257 |
| FOLFIRINOX | 568,643 | 120,441 | 332,579 | 804,707 | 444,000 | 42,094 | 361,496 | 526,504 |
| Gesamt | 395,187 | 60,687 | 276,241 | 514,133 | 272,000 | 52,860 | 168,394 | 375,606 |
| a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist. | | | | | | | | |

Tabelle 46: Chi-Quadrat bei Gemcitabin und FOLFIRINOX

| | Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Sig. |
|--|-------------|----------------|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 5,729 | 1 | ,017 |
| Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Erstlinie. | | | |

9.2.9 Zu 4.5.1

Tabelle 47: Zusammenfassung der Fallverarbeitung der erfüllten oder nicht erfüllten Ein- und Ausschlusskriterien

| Ein-/ Ausschlusskrite- rien | Gesamtzahl | Anzahl der Todesfälle | Zensiert | |
|-----------------------------------|------------|-----------------------|----------|---------|
| | | | n | Prozent |
| erfüllt | 33 | 31 | 2 | 6,1% |
| nicht erfüllt | 29 | 24 | 5 | 17,2% |
| Gesamt | 62 | 55 | 7 | 11,3% |

Tabelle 48: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit bei erfüllten oder nicht erfüllten Ein- und Ausschlusskriterien

| Ein-/ Ausschlusskriterien | Schätzer | Mittelwert ^a | | | Schätzer | Median | | |
|------------------------------|----------|-------------------------|------------------------|-----------------|----------|-----------------|------------------------|-----------------|
| | | Std.- Fehler | 95%-Konfidenzintervall | | | Std.- Fehler | 95%-Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| erfüllt | 382,811 | 67,413 | 250,681 | 514,941 | 262,000 | 53,589 | 156,966 | 367,034 |
| nicht erfüllt | 346,475 | 52,767 | 243,052 | 449,897 | 290,000 | 36,222 | 219,005 | 360,995 |
| Gesamt | 367,253 | 45,478 | 278,117 | 456,389 | 264,000 | 21,574 | 221,715 | 306,285 |

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 49: Chi-Quadrat bei erfüllten oder nicht erfüllten Ein- und Ausschlusskriterien

| | Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Sig. |
|-----------------------|-------------|----------------|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | ,025 | 1 | ,874 |

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Einschluss2.

9.2.10 Zu 4.5.2

Tabelle 50: Zusammenfassung der Fallverarbeitung der erfüllten oder nicht erfüllten Ein- und Ausschlusskriterien, Gemcitabin

| Ein-/ Ausschlusskriterien | Gesamtzahl | Anzahl der Todesfälle | Zensiert | |
|------------------------------|------------|--------------------------|----------|---------|
| | | | n | Prozent |
| erfüllt | 16 | 15 | 1 | 6,3% |
| nicht erfüllt | 3 | 3 | 0 | 0,0% |
| Gesamt | 19 | 18 | 1 | 5,3% |

Tabelle 51: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit bei erfüllten oder nicht erfüllten Ein- und Ausschlusskriterien, Gemcitabin

| Ein-/ Ausschlusskriterien | Schätzer | Mittelwert ^a | | | Median | | | |
|------------------------------|----------|-------------------------|------------------------|-----------------|-----------------|------------------------|------------------|-----------------|
| | | Std.- Fehler | 95%-Konfidenzintervall | | Std.- Fehler | 95%-Konfidenzintervall | | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| erfüllt | 290,400 | 54,008 | 184,545 | 396,255 | 262,000 | 75,355 | 114,304 | 409,696 |
| nicht erfüllt | 254,667 | 218,400 | ,000 | 682,732 | 54,000 | 28,577 | ,000 | 110,012 |
| Gesamt | 286,076 | 54,190 | 179,864 | 392,287 | 262,000 | 114,272 | 38,027 | 485,973 |

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 52: Chi-Quadrat bei erfüllten oder nicht erfüllten Ein- und Ausschlusskriterien, Gemcitabin

| Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Sig. |
|-----------------------|----------------|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | ,063 | 1 |

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Einschluss2.

9.2.11 Zu 4.5.3

Tabelle 53: Zusammenfassung der Fallverarbeitung der erfüllten oder nicht erfüllten Ein- und Ausschlusskriterien, Gemcitabin und Erlotinib

| Ein-/ Ausschlusskriterien | Gesamtzahl | Anzahl der Ereignisse | Zensiert | |
|------------------------------|------------|-----------------------|----------|---------|
| | | | n | Prozent |
| erfüllt | 8 | 8 | 0 | 0,0% |
| nicht erfüllt | 5 | 5 | 0 | 0,0% |
| Gesamt | 13 | 13 | 0 | 0,0% |

Tabelle 54: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit bei erfüllten oder nicht erfüllten Ein- und Ausschlusskriterien, Gemcitabin und Erlotinib

| Ein-/ Ausschlusskriterien | Schätzer | Mittelwert ^a | | | Median | | | |
|------------------------------|----------|-------------------------|------------------------|-----------------|-----------------|------------------------|------------------|-----------------|
| | | Std.- Fehler | 95%-Konfidenzintervall | | Std.- Fehler | 95%-Konfidenzintervall | | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| erfüllt | 306,375 | 90,547 | 128,902 | 483,848 | 194,000 | 28,284 | 138,563 | 249,437 |
| nicht erfüllt | 374,800 | 163,860 | 53,634 | 695,966 | 264,000 | 46,009 | 173,823 | 354,177 |
| Gesamt | 332,692 | 80,485 | 174,942 | 490,443 | 222,000 | 35,949 | 151,541 | 292,459 |

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 55: Chi-Quadrat bei erfüllten oder nicht erfüllten Ein- und Ausschlusskriterien, Gemcitabin und Erlotinib

| | Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Sig. |
|--|-------------|----------------|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | ,710 | 1 | ,400 |
| Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Einschluss2. | | | |

9.2.12 Zu 4.5.4

Tabelle 56: Zusammenfassung der Fallverarbeitung der erfüllten oder nicht erfüllten Ein- und Ausschlusskriterien, FOLFIRINOX

| Ein-/ Ausschlusskriterien | Gesamtzahl | Anzahl der | | Zensiert | |
|------------------------------|------------|------------|---|----------|-------|
| | | Todesfälle | n | Prozent | |
| erfüllt | 5 | 4 | 1 | | 20,0% |
| nicht erfüllt | 7 | 5 | 2 | | 28,6% |
| Gesamt | 12 | 9 | 3 | | 25,0% |

Tabelle 57: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit bei erfüllten oder nicht erfüllten Ein- und Ausschlusskriterien, FOLFIRINOX

| Ein-/ Ausschlusskriterien | Schätzer | Mittelwert ^a | | | Median | | | |
|------------------------------|----------|-------------------------|------------------------|-----------------|----------|-----------------|------------------------|-----------------|
| | | Std.- Fehler | 95%-Konfidenzintervall | | Schätzer | Std.- Fehler | 95%-Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| erfüllt | 934,200 | 250,247 | 443,716 | 1424,684 | 643,000 | 52,581 | 539,941 | 746,059 |
| nicht erfüllt | 423,800 | 91,594 | 244,276 | 603,324 | 404,000 | 105,163 | 197,881 | 610,119 |
| Gesamt | 679,000 | 154,423 | 376,331 | 981,669 | 452,000 | 115,423 | 225,771 | 678,229 |

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 58: Chi-Quadrat bei erfüllten oder nicht erfüllten Ein- und Ausschlusskriterien, FOLFIRINOX

| | Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Sig. |
|--|-------------|----------------|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 3,005 | 1 | ,083 |
| Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Einschluss2. | | | |

9.2.13 Zu 4.5.5

Tabelle 59: Zusammenfassung der Fallverarbeitung der erfüllten oder nicht erfüllten Ein- und Ausschlusskriterien, Gemcitabin und nab-Paclitaxel

| Ein-/ Ausschlusskriterien | Gesamtzahl | Anzahl der Todesfälle | Zensiert | |
|------------------------------|------------|-----------------------|----------|---------|
| | | | n | Prozent |
| erfüllt | 4 | 4 | 0 | 0,0% |
| nicht erfüllt | 14 | 11 | 3 | 21,4% |
| Gesamt | 18 | 15 | 3 | 16,7% |

Tabelle 60: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit bei erfüllten oder nicht erfüllten Ein- und Ausschlusskriterien, Gemcitabin und nab-Paclitaxel

| Ein-/ Ausschlusskriterien | Mittelwert ^a | | | | Median | | | |
|------------------------------|-------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|----------|-----------------|------------------------|-----------------|
| | Schätzer | Std.- Fehler | 95%-Konfidenzintervall | | Schätzer | Std.- Fehler | 95%-Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| erfüllt | 190,250 | 119,602 | ,000 | 424,669 | 65,000 | 43,500 | ,000 | 150,260 |
| nicht erfüllt | 281,726 | 43,565 | 196,339 | 367,114 | 259,000 | 51,263 | 158,525 | 359,475 |
| Gesamt | 265,907 | 45,276 | 177,166 | 354,647 | 250,000 | 66,464 | 119,730 | 380,270 |

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 61: Chi-Quadrat bei erfüllten oder nicht erfüllten Ein- und Ausschlusskriterien, Gemcitabin und nab-Paclitaxel

| Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Sig. |
|--|----------------|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | ,208 | 1 |
| Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Einschluss2. | | |

9.2.14 Zu 4.6.1

Tabelle 62: Zusammenfassung der Fallverarbeitung der BMI-Gruppen

| BMI in kg/m ² | Gesamtzahl | Anzahl der Ereignisse | Zensiert | |
|--------------------------|------------|-----------------------|----------|---------|
| | | | n | Prozent |
| <= 25 | 67 | 56 | 11 | 16,4% |
| >= 25,1 | 61 | 56 | 5 | 8,2% |
| Gesamt | 128 | 112 | 16 | 12,5% |

Tabelle 63: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit der BMI-Gruppen

| BMI in kg/m ² | in Schätzer | Mittelwert ^a | | | Median | | | |
|-----------------------------|----------------|-------------------------|--|-----------------|-----------------|--|-----------------|---------|
| | | Std.- Fehler | 95%-Konfidenzintervall Untere Grenze | Obere Grenze | Std.- Fehler | 95%-Konfidenzintervall Untere Grenze | Obere Grenze | |
| <= 25 | 263,338 | 30,958 | 202,660 | 324,015 | 204,000 | 40,479 | 124,662 | 283,338 |
| >= 25,1 | 308,919 | 48,730 | 213,408 | 404,429 | 196,000 | 26,796 | 143,480 | 248,520 |
| Gesamt | 286,107 | 29,160 | 228,953 | 343,260 | 204,000 | 21,205 | 162,437 | 245,563 |

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 64: Chi-Quadrat-Test der BMI-Gruppen

| | Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Sig. |
|-----------------------|-------------|----------------|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | ,211 | 1 | ,646 |

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von BMI.

Tabelle 65: Korrelationen der Überlebenszeiten und des BMI

| | OS | BMI |
|--------------------------|------|------|
| OS | | |
| Korrelation nach Pearson | 1 | ,111 |
| Signifikanz (2-seitig) | | ,194 |
| n | 145 | 139 |
| BMI | | |
| Korrelation nach Pearson | ,111 | 1 |
| Signifikanz (2-seitig) | ,194 | |
| n | 139 | 139 |

Tabelle 66: Häufigkeiten der BMI-Kategorien

| | Häufigkeit | (1) | (2) | (3) | (4) |
|---------------------------|------------|-----|-----|-----|-----|
| KategorieBMI ^b | | | | | |
| 1=Untergewicht | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 2=Normalgewicht | 60 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 3=Präadipositas | 46 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 4=Adipositas | 18 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 9=nicht vorhanden | 17 | -1 | -1 | -1 | -1 |

a. Kategorie-Variable: KategorieBMI
b. Kodierung für Abweichungsparameter

Tabelle 67: Variablen der Kaplan-Meier-Kurve der BMI-Kategorien

| | B | SE | Wald | df | Signifikanz | Exp(B) |
|---------------|-------|------|-------|----|-------------|--------|
| KategorieBMI | | | 9,869 | 4 | ,043 | |
| Untergewicht | ,263 | ,472 | ,311 | 1 | ,577 | 1,301 |
| Normalgewicht | -,199 | ,181 | 1,203 | 1 | ,273 | ,820 |
| Präadipositas | -,480 | ,192 | 6,243 | 1 | ,012 | ,619 |
| Adipositas | -,072 | ,235 | ,094 | 1 | ,759 | ,930 |

Tabelle 68: Kovariaten-Mittelwerte der BMI-Kategorien

| | Mittelwert |
|-----------------|------------|
| 1=Untergewicht | -,092 |
| 2=Normalgewicht | ,289 |
| 3=Präadipositas | ,197 |
| 4=Adipositas | ,007 |

Tabelle 69: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit der BMI-Kategorien

| KategorieBMI | Schätzer | Mittelwert ^a | | | Median | | | |
|-----------------|----------|-------------------------|---------------|--------------|-------------|---------------|--------------|---------|
| | | Std.-Fehler | Untere Grenze | Obere Grenze | Std.-Fehler | Untere Grenze | Obere Grenze | |
| Untergewicht | 154,667 | 54,776 | 47,305 | 262,028 | 120,000 | 31,027 | 59,187 | 180,813 |
| Normalgewicht | 254,326 | 32,869 | 189,902 | 318,749 | 191,000 | 35,763 | 120,905 | 261,095 |
| Präadipositas | 355,517 | 60,425 | 237,084 | 473,950 | 239,000 | 27,516 | 185,069 | 292,931 |
| Adipositas | 224,389 | 59,633 | 107,508 | 341,270 | 153,000 | 56,215 | 42,819 | 263,181 |
| nicht vorhanden | 126,176 | 26,030 | 75,158 | 177,195 | 110,000 | 39,056 | 33,450 | 186,550 |
| Gesamt | 270,090 | 26,809 | 217,543 | 322,636 | 194,000 | 20,024 | 154,753 | 233,247 |

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

X. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung der Doktorarbeit unterstützt haben. Meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Junghanß möchte ich meinen herzlichen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas, die inhaltlichen Anregungen und für die Korrektur und Begutachtung meiner Dissertation. Ich danke außerdem den Gutachtern für ihre Hilfsbereitschaft, Zeit und Mühe. Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Henze für die ausgezeichnete Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. PD Dr. rer. nat. Claudia Maletzki verdanke ich ebenfalls die sorgsame Durchsicht meiner Arbeit und die hilfreichen Empfehlungen und Tipps. Danken möchte ich auch dem Team des biomedizinischen Instituts, insbesondere Frau Hornung, für die statistische Fachkenntnis und Unterstützung bei der Auswertung der Daten. Außerdem möchte ich mich bei Frau Heinke bedanken, für die große Hilfe beim Zusammentragen der erhobenen Daten. Und natürlich danke ich meiner Familie und Freunden für ihre Geduld und Ermutigungen während der Arbeit an dieser Dissertation.

XI. LEBENS LAUF

Persönliche Angaben

| | |
|---------------|-----------------------------|
| Name | Pia Harder |
| Geburtsdatum | 16.02.1995 |
| Geburtsort | Reinbek, Schleswig-Holstein |
| Familienstand | ledig |

Ausbildungsdaten

| | |
|--------------|--|
| 11/2020 | Approbation |
| 10/2019 | zweites Staatsexamen |
| 08/2016 | erstes Staatsexamen |
| seit 10/2014 | Studium: Humanmedizin Universität Rostock |
| 2005 – 2013 | Gymnasium Lohbrügge, Hamburg Abschluss: Allgemeine Hochschulreife |

Praktische Erfahrung

Weiterbildung zur Fachärztin für Innere Medizin

| | |
|--------------|--|
| Seit 04/2021 | Assistenzärztin in der Klinik für Hämatologie und Onkologie, Städtisches Krankenhaus Kiel |
|--------------|--|

Praktisches Jahr

| | |
|-----------------|--|
| 11/2019-10/2020 | Hanse Klinikum Wismar, Marienkrankenhaus Hamburg, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel |
|-----------------|--|

Famulaturen

| | |
|-----------|--|
| 2017-2019 | „Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin“ (Universität Rostock) „Chirurgische Notfallambulanz“ (LMU, München) „Querschnittgelähmten-Zentrum Boberg“ (Hamburg) „Wannsee-Internisten“ (Berlin) |
|-----------|--|

Praktika

| | |
|---------|---|
| 05/2017 | Wahlpflichtfach „Palliativmedizin“ Onkologisches Zentrum Universitätsmedizin Rostock |
| 05/2015 | Wahlpflichtfach „Schlafmedizin“ Klinik und Poliklinik für Neurologie Universitätsmedizin Rostock |

XII. EIDESSTÄTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Rostock

(Abgabedatum)

(Vollständige Unterschrift)