

Aus der Klinik für Chirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Tobias Keck

**Perioperative Therapie des Pankreaskarzinoms - eine Analyse anhand
der Registerdaten des Netzwerks der Arbeitsgemeinschaft Deutscher
Tumorzentren und der US-amerikanischen National Cancer Database**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- aus der Sektion Medizin -
vorgelegt von
Maria Zeller
aus Troisdorf

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. med. Ulrich Wellner

2. Berichterstatter/in: Herr Prof. Dr. med. Jan Weichert

Tag der mündlichen Prüfung: 30.05.2022

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 30.05.2022

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	
1. Einleitung	1
1.1 Anatomie und Embryologie des Pankreas	1
1.2 Ätiologie und Pathologie des Pankreaskarzinoms	3
1.3 Epidemiologie, Symptome und Diagnostik des Pankreaskarzinoms	5
1.4 Therapie des Pankreaskarzinoms	7
1.4.1 Operative Therapieoptionen	7
1.4.2 Adjuvante Therapie	9
1.4.3 Neoadjuvante Therapie	11
1.4.3.1 Primär resezierbares Pankreaskarzinom	11
1.4.3.2 Borderline-resektables Pankreaskarzinom	13
1.4.3.3 Lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom	16
1.5 Weitere Prognosefaktoren des Pankreaskarzinoms	18
1.6 Zielsetzung	18
2. Material und Methoden	19
2.1 Studienmodell und Datenerhebung	19
2.2 Patientenkollektiv und Beobachtungszeitraum	19
2.3 Patientenbezogene Studienparameter	20
2.5 Auswertung und Statistik	22
3. Ergebnisse	23
3.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs und der Basisparameter	23
3.2 Neoadjuvante Therapie und histopathologische Parameter	30
3.3 Perioperative Chemotherapieregime	32
3.4 Perioperative Behandlungsschemata und Prognose	34
4. Diskussion	41
5. Zusammenfassung	46
6. Literaturverzeichnis	47
7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	57
7.1 Tabellen	57
7.2 Abbildungen	57
8. Anhang	58
9. Votum der Ethikkommission	60
10. Danksagung	61
11. Lebenslauf	62
12. Veröffentlichungen der Arbeitsergebnisse	64

Abkürzungsverzeichnis

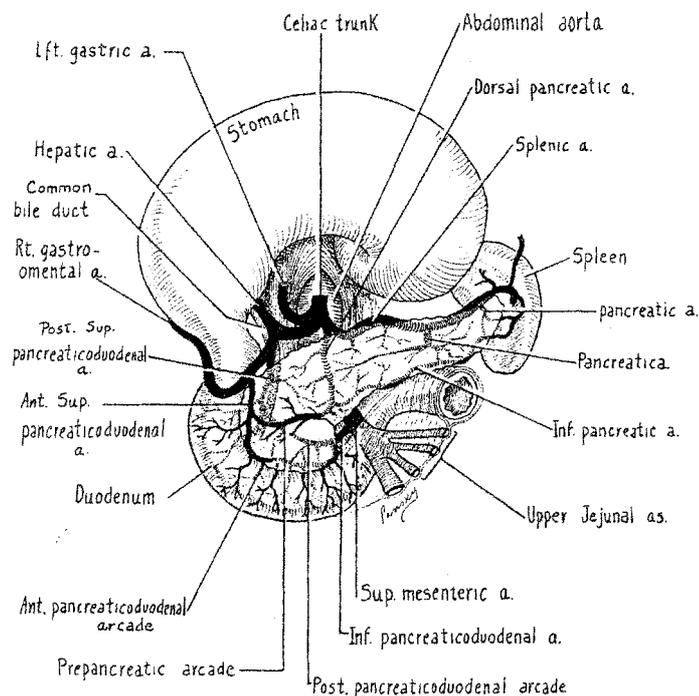
5-FU	<i>Fluoruracil</i>
A.	<i>Arteria</i>
Abb.	<i>Abbildung</i>
ADT-Register	<i>Krebsregister der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren</i>
Adj.	<i>Adjuvante Therapie</i>
AJCC	<i>American Joint Comitee on Cancer</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BR	<i>Borderline-resezierbarer Tumor</i>
CA C19	<i>Carbohydrate-Antigen 19-9</i>
ca.	<i>circa</i>
CEA	<i>Carcinoembryonales Antigen</i>
CRT	<i>Radiochemotherapie</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
DCCI-Index	<i>Charlson-Deyo-Komorbiditätsindex zur Beurteilung der Langzeitmortalität von Patienten mit chronischen Vorerkrankungen</i>
ECOG-Score	<i>Score der Eastern Cooperative Oncology Group zur Beurteilung der Lebensqualität</i>
ERCP	<i>Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie</i>
EUS	<i>Endosonographie</i>
et al.	<i>et alii</i>
FOLFOX	<i>Chemotherapeutikum bestehend aus Folinsäure, Fluoruracil und Oxaliplatin</i>
Gy	<i>Gray Strahlendosis Joule/kg</i>
HI	<i>High Risk</i>
LA	<i>Lokal fortgeschrittener Tumor</i>
m	<i>Monat</i>
ml	<i>Milliliter</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
NAT	<i>Neoadjuvante Therapie</i>
NCDB-Register	<i>National Cancer Database</i>
nPt	<i>Nab-Paclitaxel</i>
N-Stadium	<i>Nodalstadium/Lymphknotenstatus</i>
OP	<i>Operation</i>
OS	<i>Overall Survival</i>
T-Stadium	<i>Tumorstadium</i>
PDAC	<i>Duktales Adenokarzinom</i>
R-Status	<i>Resektionsstatus</i>
V.	<i>Vene</i>
vs.	<i>versus</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>
z.B	<i>zum Beispiel</i>

1. Einleitung

1.1 Anatomie und Embryologie des Pankreas

Das Pankreas ist ein im Oberbauch auf Höhe LWK I/II sekundär retroperitoneal gelegenes Organ. Es weist je nach Individuum eine Länge von 15 bis 20 cm auf und wiegt zwischen 80 und 90 g. Unterteilen lässt sich das Pankreas in die folgenden drei Abschnitte: Caput, Corpus und Cauda pancreatis. Das nach rechts weisende Caput pancreatis mit seinem Processus uncinatus liegt in der C-Kurve des Duodenums. Dorsal des Pankreaskopfes vereinigen sich die V. splenica und die V. mesenterica zur V. portae. Das Corpus pancreatis verläuft ventral der Aorta abdominalis. Die Cauda pancreatis verjüngt sich und reicht links bis an den Milzhilus heran (1, 2).

Abbildung 1: Anatomie des Pankreas



International Journal of Pancreatology 1990, The Humana Press Inc., S. 103

Das Pankreas erfüllt sowohl exokrine als auch endokrine Funktionen. Hauptaufgabe des exokrinen Pankreas besteht in der Sekretion von Verdauungsenzymen und eines bikarbonatreichen Saftes, um eine Neutralisierung des sauren Mageninhaltes zu erreichen und so ein optimales Milieu für die Funktion der Verdauungsenzyme zu schaffen. Die Verdauungsenzyme werden besonders für die Spaltung von Fetten und Kohlenhydraten benötigt (1).

Das endokrine Pankreas stellt nur ca. 1-4% des Gesamtvolumens dar und sezerniert mit seinen Langerhans-Inseln überwiegend die Peptidhormone Insulin und Glucagon, die entscheidend für die Blutzuckerregulation sind (3, 4).

Anatomisch zeigt sich das Pankreas komplex und variantenreich. Dies ist auf die embryologische Entwicklung zurückzuführen, die eine genauere Betrachtung verdient.

Während sich das Duodenum aus den kaudalen Anteilen des Vorderdarms und den kranialen Anteilen des Mitteldarms entwickelt, hat das Pankreas seinen Ursprung in der vorderen Darmfurche, welche den Vorder- vom Mitteldarm abgrenzt und im oberen Duodenalbereich liegt. Diese bildet zugleich auch die Anlage von Gallenblase und Leber.

In der 5. Entwicklungswoche sprießen aus dem Duodenalepithel zwei Pankreasknospen, welche sich in eine ventrale und eine dorsale Pankreasanlage - mit jeweils einem Gangsystem - differenzieren. Die ventrale Pankreasanlage rotiert anschließend mitsamt der Anlage des Gallenganges um das Duodenum herum. Hierbei kommt es zur Vereinigung beider Pankreasanlagen unter der Anastomosierung ihrer Gänge, dem Ductus pancreaticus major und dem Ductus pancreaticus minor. Zusammen bilden sie den Wirsung-Gang, auch Ductus pancreaticus, welcher auf der Papilla duodeni major, meist gemeinsam mit dem Ductus choledochus, in das Duodenum mündet. Die gemeinsame Endstrecke ist dabei in der Regel erweitert und wird als Ampulla hepatopancreatica bezeichnet. Im Rahmen der Verschmelzung beider Anlagen verliert in der Regel der proximale Anteil des Ausführungsganges der ehemals dorsalen Pankreasanlage seine Mündung. Bei einem Drittel der Menschen bleibt diese jedoch bestehen und lässt sich als Santorini-Gang, auch Ductus pancreaticus accessorius, nachweisen. Er mündet auf der Papilla duodeni minor in das Duodenum (2, 5).

Neben diesen Normvarianten lassen sich zahlreiche Ganganomalien ausmachen, die auf Störungen der Organogenese zurückzuführen sind. Die häufigste Anomalie ist dabei das Pankreas divisum. Hier verlaufen aufgrund fehlender Fusion beide Gänge im gesamten Pankreas getrennt voneinander und münden auf zwei Papillen (6, 7).

Beim Pankreas anulare hingegen führt eine fehlerhafte Rotation zu einem partiellen oder vollständig geschlossenem Gewebering um die Duodenalanlage herum. Dies verursacht eine unzureichende Ausbildung des Duodenums und kann dort eine Stenose oder Atresie zur Folge haben (8).

Nach Vereinigung beider Pankreasanlagen wird die Lage des Pankreas im Abdomen durch die Magendrehung beeinflusst. Im Rahmen der Magendrehung rotieren Pankreas und Duodenum gemeinsam im Uhrzeigersinn und verlagern sich in das Retroperitoneum (2).

Durch die anatomische Nähe des Pankreas zu anderen Organen, wichtigen Gefäßstrukturen und zentralen Lymphknotenstationen stellt das Pankreaskarzinom eine äußerst komplexe, tückische Erkrankung dar und erfordert einen multidisziplinären Therapieansatz.

1.2 Ätiologie und Pathologie des Pankreaskarzinoms

Das Pankreaskarzinom zählt zu einer der aggressivsten Entitäten unter den malignen Erkrankungen und geht mit einer hohen Mortalität einher. Charakteristisch sind eine frühe Fernmetastasierung, ein rasches lokales Wachstum und eine hohe Resistenz gegenüber den meisten klassischen Behandlungsstrategien (9).

Die histologische Einteilung der verschiedenen Subtypen des Pankreaskarzinoms und die Graduierung erfolgt nach den Kriterien der aktuellen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2019 (10). Während die Hauptlokalisation meist der Pankreaskopf ist (60–70%), sind deutlich seltener Korpus (5–15%) oder Schwanz betroffen (10–15%).

In 90% der Fälle handelt es sich um das von den exokrinen Anteilen des Pankreas ausgehende duktales Adenokarzinom (PDAC), welches zur Gruppe der malignen epithelialen Tumoren gehört. Seltener treten zystische Pankreastumore auf oder solche, die von den Inselzellen, dem endokrinen Anteil, ausgehen. Verglichen mit dem PDAC weisen diese eine bessere Prognose auf, da sie meist gut differenziert und durch ein langsames Wachstum gekennzeichnet sind (11, 12, 13).

Die TNM-Klassifikation des duktales Pankreaskarzinoms erfolgt nach den Vorgaben des American Joint Committee on Cancer (AJCC) aus dem Jahr 2017 (14).

Als Vorläuferläsionen der exokrinen Pankreaskarzinome gelten neben der pankreatischen intraepithelialen Neoplasie Grad III (PanIN III) auch die intraduktalen papillären muzinösen Neoplasien (IPMN) und die muzinös-zystischen Neoplasien (MCN).

In der Mehrzahl der Fälle entsteht das duktales Adenokarzinom auf dem Boden einer PanIN-Läsion. Fernmetastasen finden sich in etwa zwei Drittel der Fälle in der Leber, beim Fortschreiten der Erkrankung auch in der Lunge, im Skelett und selten im Gehirn (12).

Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist noch nicht vollständig geklärt, kann aber als multifaktoriell beschrieben werden. Als gesicherte Risikofaktoren gelten Nikotin- sowie Alkoholabusus, Adipositas mit einem Body-Mass-Index (BMI) von $\geq 30\text{kg/m}^2$, Diabetes mellitus Typ 2 sowie eine langjährig bestehende, chronische Pankreatitis. Zudem wird ein erhöhtes Risiko im Zusammenhang einer Helicobacter Pylori- und Hepatitis-B Infektion diskutiert. Liegt eine positive Familienanamnese bei Verwandten ersten Grades vor, zeigt sich statistisch ein neunfach höheres Erkrankungsrisiko als bei Patienten ohne familiäre Disposition (15). Hierbei gilt es noch zu klären, ob als Ursprung eine gemeinsame genetische Prädisposition - beispielsweise eine BRCA 2-Mutation - oder ein vergleichbarer Lebensstil zu Grunde liegt (16). Ferner gehen auch bestimmte hereditäre Syndrome wie das Peutz-Jeghers-Syndrom oder das Lynch-Syndrom mit einem erhöhten Neoplasierisiko des Pankreas einher (17, 18).

1.3 Epidemiologie, Symptome und Diagnostik des Pankreaskarzinoms

Das Pankreaskarzinom steht weltweit an siebter Stelle der krebsbedingten Todesursachen. Davon betroffen sind meist Menschen in der siebten bis achten Lebensdekade. In extrem seltenen Fällen treten diese Karzinome vor dem 40. Lebensjahr auf (19, 20).

Im Jahr 2020 lag die weltweite Inzidenz bei 495 773 und die Mortalität bei 466 003 Fällen. Dabei wiesen Männer mit 5,7 im Vergleich zu Frauen mit 4,1 pro 100 000 Personen eine etwas häufigere Neuerkrankungsrate auf (20).

Einzelheiten enthalten die Übersichten im Anhang auf den Seiten 58 und 59.

Besonders in Industrienationen lässt sich im Vergleich zu den Entwicklungsländern eine steigende Inzidenz nachweisen. Dabei zeigen sich die höchsten Inzidenzraten in Europa und Nordamerika, während sie in Afrika und Zentralasien am niedrigsten sind (15, 21). Basierend auf den prozentualen Änderungen der jährlichen Inzidenz- und Sterblichkeitsraten lassen Prognosen darauf schließen, dass im Jahre 2030 das Pankreaskarzinom in den USA an zweiter Stelle der krebsbedingten Todesursachen rangieren wird (22, 23, 24).

Auch in Deutschland hat die absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle für beide Geschlechter über die Jahre kontinuierlich zugenommen. Dabei spielt unter anderem die demographische Entwicklung infolge der gestiegenen Lebenserwartung eine Rolle. Derzeit stellt das Pankreaskarzinom hierzulande die vierthäufigste krebsbedingte Todesursache dar. Im Jahr 2016 erkrankten in Deutschland etwa 18 400 Menschen an Bauchspeicheldrüsenkrebs. Das mittlere Erkrankungsalter lag dabei für Männer bei 72 Jahren und für Frauen bei 76 Jahren. Trotz intensiver Forschung in jüngster Zeit und Fortschritten in der Entwicklung multimodaler Behandlungskonzepte liegt die 5-Jahres-Überlebensrate aller Patienten mit Pankreaskarzinom bei 9%. Das Pankreaskarzinom weist neben dem Mesotheliom die niedrigste Überlebensrate unter allen Krebserkrankungen auf (16).

Grund für die äußerst ungünstige Prognose ist die meist erst spät erfolgte Diagnose, da die Patienten in frühen Stadien kaum oder nur sehr unspezifische Symptome aufweisen. Die überwiegende Zahl der Patienten befinden sich bei Diagnosestellung bereits in einem metastasiertem oder einem lokal weit fortgeschrittenen Stadium. Nur in 15-20% der Fälle kommt eine potentiell kurative Resektion in Betracht (25, 26).

Spätsymptome eines vorangeschrittenen Pankreaskarzinoms können sich in Oberbauch- und Rückenschmerzen äußern, die charakteristischerweise gürtelförmig ausstrahlen. Ebenso kann es - besonders bei Karzinomen des Pankreaskopfes - zu einer Stenose der ableitenden Gallenwege kommen, die zu einem schmerzlosen Ikterus führt. Zu weiteren Symptomen zählen neben dem plötzlichen Auftreten eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus auch Fettstühle, ein ungewollter Gewichtsverlust sowie gelegentlich akute Pankreatitiden und Thrombophlebitiden (27, 28, 29).

Besteht der klinische Verdacht auf ein Pankreaskarzinom, muss eine Bildgebung erfolgen. Neben der Identifizierung der Raumforderung und der Suche einer möglicherweise bereits stattgehabten Metastasierung ist diese besonders für das präoperative Staging und die Frage der Tumorsektabilität entscheidend.

Als erstes diagnostisches Instrument kommt bei den meisten Patienten die Oberbauchsonographie zum Einsatz. Diese ist leicht verfügbar, kostengünstig und nicht invasiv. Typische bildgebende Merkmale eines Pankreaskopfkarzinoms sind eine echoarme Raumforderung sowie ein erweiterter Pankreas- und Gallengang, bezeichnet als sogenanntes „Double-Duct-Sign“ (30). Allerdings lässt sich rein sonographisch häufig keine zuverlässige Aussage treffen, da die Genauigkeit der Untersuchung stark von der Erfahrung des Bedieners, der Lokalität des Befundes, dem Fortschritt der Erkrankung und dem Habitus des Patienten abhängt (31).

Für die weiterführende bildgebende Diagnostik spielt die Multidetektor-Computertomographie (MDCT) eine zentrale Rolle. Besonders bei der Evaluation der Resektabilität stellt sie den Goldstandard dar (9). Verwendet wird typischerweise ein pankreas-spezifisches Protokoll mit einem mehrphasigen dynamischen Kontrast. Durch die Darstellung der frühen arteriellen Phase, der Pankreasphase und der portalvenösen Phase lassen sich Pankreasläsionen gut abgrenzen und das Ausmaß der Infiltration von Mesenterialgefäßen sowie den portalvenösen Gefäßen beurteilen (31, 32, 33). Ergänzend zu der MDCT kommen die Magnetresonanztomographie (MRT), die Endosonographie (EUS) sowie die Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) oder die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) zum Einsatz.

Vorteile der EUS liegen in der besseren Detektion von Lymphknotenmetastasen und Läsionen < 2cm. Hier wird eine Sensitivität von nahezu 100% erreicht, während die MDCT bei kleinen Läsionen nur eine Sensitivität von 68-77% aufweist (32). Darüber hinaus lassen sich Aussagen über die Infiltrationstiefe des Karzinoms und somit über das T-Stadium zur Tumorklassifikation treffen.

In Kombination mit der Feinnadelaspirationszytologie ist auch die Bestimmung der Histologie des Gewebes möglich (9, 15, 18, 31).

Laut aktueller Studienlage wird eine Kombinationsdiagnostik aus MDCT und EUS empfohlen. Im Rahmen der Diagnostik sollte auch die Bestimmung des Tumormarkers CA 19-9 erfolgen. Dieser eignet sich zwar nicht als Suchtest im Rahmen der Erstdiagnose, da er bei diversen anderen Erkrankungen erhöht sein kann. Allerdings sind deutlich erhöhte CA19-9-Serumspiegel mit einem erhöhten Risiko für loko-regionale sowie okkulte Fernmetastasierung assoziiert und führen zu einem reduzierten Gesamtüberleben (34).

1.4 Therapie des Pankreaskarzinoms

1.4.1 Operative Therapieoptionen

Die einzige potenziell kurative Therapieoption des Pankreaskarzinoms stellt die onkologisch komplette chirurgische Resektion dar.

Nur in 15-20% der Fälle weisen die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose einen resektablen Befund auf (25). Bei der Frage der Resektabilität spielt vor allem die Beteiligung der Hauptarterien (Truncus coeliacus, A. hepatica communis, A. mesenterica superior) und Venen (V. portae, V. mesenterica superior) eine entscheidende Rolle. Um zu klären, ob ein Patient einen resektablen Befund aufweist, existieren unterschiedliche Definitionen. Dazu zählt die gemeinsame Konsensrichtlinie der American Hepato-Pancreato-Biliary Association (AHPBA), der Society of Surgical Oncology (SSO) und der Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT) sowie die Definition der Internationale Studiengruppe für Pankreaschirurgie (ISGPS), die sich auf das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) bezieht (35, 36, 52).

Nach diesen Definitionen wird die Ausdehnung des Primärtumors anhand der bildgebenden Diagnostik in drei Gruppen unterteilt: Resektabel, grenzwertig resektabel - oder auch Borderline-Tumor - und lokal fortgeschritten. Bestehen Fernmetastasen, kann der Tumor keiner der Gruppen zugeordnet werden, da ein Stadium IV, unabhängig von der lokalen Tumorausdehnung, eine palliative Situation darstellt (26, 36, 37).

Bei Tumoren des Pankreaskopfes finden zwei Operationsverfahren Anwendung, um eine partielle Duodenopankreatektomie durchzuführen.

Bei der Operationstechnik nach Kausch-Whipple werden neben dem Pankreaskopf und dem Duodenum auch die Gallenblase, der Ductus choledochus und das Magenantrum, sowie die regionären Lymphknoten entfernt.

Zur Wiederherstellung der Magen-Darm-Passage wird das verbliebene Pankreas mit dem Magen oder dem Jejunum anastomosiert, eine biliodigestive Anastomose geschaffen und der Magen bzw. das Duodenum mit dem Jejunum verbunden.

Im Gegensatz dazu kommt heutzutage die pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie (PPPD) nach Traverso-Longmire zunehmend zum Einsatz, bei der das Magenantrum und der proximale Anteil des Duodenums erhalten bleiben (38). Ein Vergleich beider Methoden hinsichtlich des Überlebens, der postoperativen Mortalität, den Komplikationen und der Lebensqualität nach der Operation zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede. Allerdings konnte bei der PPPD eine signifikant kürzere Operationszeit, ein geringerer Blutverlust und somit eine Reduktion der Transfusion von Blutprodukten nachgewiesen werden (39).

Ist der Tumor im Pankreasschwanz lokalisiert, erfolgt eine distale Pankreatektomie mit Splenektomie.

Diese Indikation wird allerdings seltener gestellt, da Pankreasschwanztumoren prozentual weniger häufig auftreten als Pankreaskopftumoren und sich klinisch erst spät manifestieren, sodass eine Resektion oft keine Behandlungsoption mehr darstellt. Eine totale Pankreatektomie mit daraus resultierender exokriner und endokriner Insuffizienz ist nur erforderlich, wenn der Tumor die gesamte Länge des Organs betrifft oder zentral gelegen ist.

Durch die weltweite Entwicklung spezialisierter Zentren mit einem hohen Patientenvolumen, umfangreicher Erfahrung der Operateure und verbessertem perioperativem Management konnte die Krankenhausletalität von 30% in den 70er Jahren auf derzeit unter 5% gesenkt werden (38, 40).

In Kombination mit einer adjuvanten Chemotherapie lassen sich bei vollständiger Resektion 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 30% erreichen (41, 42).

1.4.2 Adjuvante Therapie

Aktuell existieren eine Reihe unterschiedlicher adjuvanter Behandlungskonzepte mit dem Ziel, das postoperative Überleben nach kurativ intendierter Resektion weiter zu optimieren. In den letzten 25 Jahren wurden zahlreiche randomisiert kontrollierte Studien durchgeführt, auf deren Ergebnissen die aktuell eingesetzten Chemotherapie-Regime fußen (25, 43).

Die CONKO-001-Studie war einer der ersten, die eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens nach adjuvanter Chemotherapie nachweisen konnte (13,4 Monate in der Behandlungsgruppe vs. 6,7 Monate in der Kontrollgruppe).

Auch die 5-Jahres-Überlebensraten verbesserten sich durch die adjuvante Therapie mit Gemcitabine signifikant auf 20,7% gegenüber 10,4% der Kontrollgruppe, die keine adjuvante Therapie erhielt (44).

Auf Grundlage dieser und weiterer Studien entwickelte sich das Chemotherapeutikum Gemcitabine durch seine Wirksamkeit und das günstige Nebenwirkungsprofil zur Standardsubstanz in der adjuvanten Chemotherapie R0-resizierter Pankreaskarzinome (18, 44). Substanzen wie 5-Fluorouracil in Kombination mit Folsäure zeigten zwar vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich des Überlebens, wiesen aber eine deutlich höhere Toxizität auf (45).

Die ESPAC-4 Studie untersuchte den Nutzen einer Monotherapie mit Gemcitabine im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Gemcitabine und Capecitabine und wies ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben in der Gruppe der Kombinationstherapie nach (25,5 Monate vs. 28,0 Monate). Auch die 5-Jahres-Überlebensrate lag in der Couplet-Therapiegruppe deutlich höher (28,8% gegenüber 16,3%) (46).

Vergleichende Studien mit Erlotinib und Nab-Paclitaxel als Kombinationspartner zeigten hingegen keinen Überlebensvorteil gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabine (47, 48). Nur bei metastasiertem Pankreaskarzinom konnte ein Nutzen von Nab-Paclitaxel in Kombination mit Gemcitabine nachgewiesen werden (49).

Basierend auf den vorliegenden Erkenntnissen empfiehlt die American Society of Clinical Oncology (ASCO) aktuell eine 6-monatige adjuvante Chemotherapie - vorzugsweise mit einer Kombination aus Gemcitabine und Capecitabine, beginnend ca. acht Wochen nach der Resektion. Alternativ kommt eine Monotherapie mit Gemcitabine oder 5-FU/FA in Betracht, solange keine Bedenken hinsichtlich der Toxizität bestehen und der Patient keine schwerwiegenden Komorbiditäten aufweist (50).

Neueste Studien untersuchten die Wirksamkeit von FOLFIRINOX, eine Kombination aus Fluoruracil (5-FU), Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin im Vergleich zu Gemcitabine. Bisher fand FOLFIRINOX Anwendung in der Behandlung intestinaler Karzinome. Die Ergebnisse der PRODIGE24/CCTG PA.6 Studie zu adjuvanter Therapie mit FOLFIRINOX zeigten ein signifikant längeres Gesamtüberleben von 54,4 Monaten (FOLFIRINOX) gegenüber 35,0 Monaten (Gemcitabine) und ein verbessertes 3-Jahres-Überleben (63,4% gegenüber 48,6%) (51). Zu bedenken ist allerdings die höhere Toxizität in der FOLFIRINOX-Gruppe gegenüber der Gemcitabine-Gruppe. Deshalb gilt es sorgsam zu prüfen, welche Patienten von diesem Behandlungsregime profitieren würden.

In Anbetracht der Tatsache, dass unter FOLFIRINOX das bisher längste Gesamtüberleben beobachtet werden konnte, gilt es zu evaluieren, ob dieses Therapieregime sich zukünftig - bei akzeptabler Toxizität - als neuer Standard der adjuvanten Chemotherapie nach kurativer Resektion des Pankreaskarzinoms etablieren wird (25). In den neuen Richtlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) von 2019 wird FOLFIRINOX bereits als präferiertes Regime neben Gemcitabine und Capecitabine aufgeführt, allerdings nur bei Patienten mit einem ECOG von 0-1 (52).

Neben der adjuvanten Chemotherapie stellt auch noch die adjuvante Radiotherapie eine Behandlungsoption dar. Allerdings ließen sich bisher keine klaren Daten zur Effektivität bzw. Überlegenheit im Vergleich zur adjuvanten alleinigen Chemotherapie beobachten (53, 54). Aktuelle Leitlinien aus Deutschland und Europa empfehlen keine adjuvante Radiochemotherapie außerhalb klinischer Studien (55, 56).

1.4.3 Neoadjuvante Therapie

Obwohl die neoadjuvante Chemotherapie (NAT) in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung in der Behandlung von primär nicht resektablen Pankreaskarzinomen gewonnen hat, wird sie nach wie vor kontrovers diskutiert, besonders was den Nutzen bei resektablen Pankreaskarzinomen betrifft. Gemäß den Richtlinien des NCCN gilt die NAT bei lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen (LA-PDAC) mittlerweile als Therapie der Wahl, während für resektable Pankreaskarzinome die primäre Resektion mit anschließender adjuvanter Chemotherapie den bisherigen Standard darstellt (52).

Für Patienten mit borderline resezierbaren Tumoren (BR) gibt es zunehmend Hinweise, dass auch diese von einer neoadjuvanten Therapie profitieren können.

1.4.3.1 Primär resezierbares Pankreaskarzinom

Gemäß der NCCN Richtlinie liegt ein primär resektabler Befund vor, wenn der Tumor keinen Kontakt zu wichtigen umliegenden arteriellen Gefäßstrukturen wie dem Truncus coeliacus, der A. mesenterica superior oder der A. hepatica communis aufweist. Eine Beteiligung der V. portae oder V. mesenterica superior ist laut Definition nur dann akzeptabel, wenn der Tumor diese um weniger als 180° umschließt und nicht infiltriert (52). Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse der NAT bei LA- und BR -Tumoren besteht ein zunehmendes Interesse, die NAT auch bei resektablen Pankreaskarzinomen auf ihre Wirksamkeit zu prüfen.

Befürworter sehen die Vorteile einer neoadjuvanten Therapie in einer frühzeitigeren Behandlung von potenziellen Mikrometastasen und somit einer Senkung der Rate an Fernmetastasen (25, 57).

Außerdem ist davon auszugehen, dass Patienten eine Chemotherapie vor einer Operation besser tolerieren. Fast die Hälfte der Patienten, die sich einer kurativen Resektion unterziehen, können aufgrund postoperativer Morbidität oder eines schlechten Allgemeinzustands im Anschluss keine adjuvante Chemotherapie erhalten (58, 59).

Zudem wird vermutet, dass eine Chemotherapie bei intaktem Blutgefäßstatus des Tumors eine bessere Wirksamkeit zeigt als bei einer durch die operative Intervention eingetretene Hypoxie des Gewebes (60).

Kritiker befürchten einen Progress der Erkrankung unter der neoadjuvanten Chemotherapie, welcher dazu führen könnte, dass den Patienten eine kurative Resektion verwehrt bliebe. Ungeachtet dessen ist es zweifelhaft, ob Patienten mit Progress unter laufender neoadjuvanter Therapie von einer primären Operation profitieren würden (61).

Aufgrund des Mangels an belastbaren Daten gibt es bisher keine eindeutige Evidenz für den Nutzen einer neoadjuvanten Therapie bei resektablem Pankreaskarzinom. Hinzu kommt, dass Studien zum neoadjuvanten Therapieansatz in der Regel das resektable PDAC nicht allein, sondern meist nur gemeinsam mit grenzwertig zu resezierenden PDACs beleuchten.

In der ersten randomisiert kontrollierten Studie zu dieser Frage von Golcher et al.

sollte der Unterschied zwischen einer initialen Operation und einer auf Gemcitabine/ Cisplatin-basierten Radiochemotherapie, gefolgt von einer Operation, bei 254 Patienten untersucht werden. Trotz grenzüberschreitender Rekrutierung aus Deutschland und der Schweiz musste die Studie nach sechs Jahren aufgrund der geringen Patientenzahl abgebrochen werden. Bei den bis dahin erzielten Ergebnissen konnten keine Vorteile der Neoadjuvanz nachgewiesen werden. (R0-Resektionsrate bei primärer Operation: 48% vs. NAT: 52%; $p = 0,81$ und Gesamtüberlebensrate bei primärer Operation: 14,4 Monate vs. NAT: 17,4 Monate; $p = 0,96$) (62).

Auch die Studie von Casadei et al. hatte sich zum Ziel gesetzt, eine primäre Operation mit einer NAT, bestehend aus 2 Zyklen Gemcitabine, gefolgt von einer kombinierten Radiochemotherapie auf Gemcitabine-Basis, zu vergleichen.

Ebenso wie bei Golcher et al. waren die Rekrutierungsraten zu gering, um die Studie fortzusetzen. Weder die R0-Resektionsrate (primäre Operation: 25% vs. NAT: 38,9%; $p = 0,489$) noch das Gesamtüberleben (primäre Operation: 19,5 Monate vs. NAT: 22,4 Monate; $p = 0,973$) unterschieden sich statistisch signifikant (63).

Währenddessen konnte die multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie (PREOPANC) zur präoperativen Radiochemotherapie - im Vergleich zur sofortigen Operation bei resektablen und grenzwertig resektablen PDAC - keinen Nutzen einer NAT hinsichtlich des Gesamtüberlebens aufzeigen. Allerdings ließen die sekundären Endpunkte und die häufigere Durchführung der präoperativen Radiochemotherapie im Vergleich zur postoperativen adjuvanten Chemotherapie auf eine Überlegenheit des neoadjuvanten Therapieansatzes schließen (64).

Hinweise auf die Wirksamkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie bei resektablem PDAC lieferte auch die Studie von Reni et al. (65).

Aktuell rekrutieren eine Reihe randomisiert kontrollierter Studien, um den potenziellen Nutzen einer NAT bei resektablem PDAC mit verschiedenen Chemotherapeutika zu prüfen. Unter anderem untersuchen die norwegische NorPact-1-Studie (66) und die französische Panache-01-Studie (67, 68) die Wirkung einer NAT mit FOLFIRINOX.

In Deutschland konnte die NEONAX-Studie nach einer Rekrutierung von 166 Patienten abgeschlossen werden. Die Patienten erhielten eine NAT mit 2 Zyklen Nab-Paclitaxel/Gemcitabine. Eine erste Zwischenanalyse ergab, dass dieses Behandlungsprotokoll perioperativ bei resektablem PDAC sicher angewendet werden kann (69, 70).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich die Hinweise für einen positiven Effekt einer neoadjuvanten Therapie bei resektablen Patienten verdichten, ohne dass bislang feststeht, welches genaue Behandlungskonzept verwendet werden sollte. Bisher lautet die Empfehlung, bei resektablen Befunden eine NAT nur im Rahmen klinischer Studien durchzuführen. Um Einzug in die klinische Praxis zu erhalten, sind die Ergebnisse weiterer hochwertiger, prospektiv randomisierter Studien erforderlich.

1.4.3.2 Borderline-resektables Pankreaskarzinom

Bei Borderline-Tumoren des Pankreas handelt es sich um grenzwertig resektable Befunde, gekennzeichnet durch eine begrenzt arterielle und/oder venöse Gefäßbeteiligung. Nach der Richtlinie des NCCN liegt ein BR-PDAC vor, wenn der Tumor Kontakt zur A. hepatica communis hat ohne sich jedoch auf den Truncus coeliacus oder die Bifurkation der Leberarterien auszudehnen sowie bei einer Ummauerung der A. mesenterica superior durch den Tumor von weniger als 180° der Gefäßzirkumferenz. Sind die V. mesenterica superior und die V. portae um mehr als 180° umschlossen oder besteht Kontakt des Tumors zur V. cava inferior, so spricht dies ebenfalls für ein BR-PDAC, dessen Resektion die Expertise eines erfahrenen Chirurgen bedarf (52).

Beim BR-PDAC kommt es potentiell durch die NAT zu einer besseren Kontrolle von Mikrometastasen bei gleichzeitig verbesserter Resektabilität.

Mehrere Studien zeigen vielversprechende Ergebnisse der perioperativen Behandlung mit NAT bei Patienten mit einem BR-PDAC (59).

In einer einarmigen klinischen-Phase-II-Studie untersuchten Murphy et al. 48 Patienten mit BR-PDAC, die mit dem Neoadjuvans FOLFIRINOX und einer Radiochemotherapie behandelt wurden.

Von den 32 Patienten, die mit einer Resektion behandelt wurden, konnte in 97% der Fälle eine R0-Resektion erzielt werden. Während operierte Patienten ein progressionsfreies Überleben von 48,6 Monaten und eine 2-Jahres-Überlebensrate von 72% erreichten, betragen diese bei allen anderen Patienten nur 14,7 Monate bzw. 56% (71).

Die Phase II/III-Studie von Jang et al. verglich eine neoadjuvante Radiochemotherapie (RCT) mit einer initialen Operation bei Patienten mit BR-PDAC. Patienten mit einer initialen Operation erhielten innerhalb von 8 Wochen nach der Resektion die gleiche RCT wie Patienten mit NAT. Nach der Operation oder dem Abschluss der Radiochemotherapie nach 4 bis 6 Wochen wurde in beiden Gruppen eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabine verabreicht.

Nachdem 58 Patienten rekrutiert worden waren, wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Es zeigte sich eine signifikant bessere 2-Jahres-Überlebensrate sowie ein verbessertes medianes Überleben für die NAT (40,7% vs. 26,1% und 21 Monate vs. 12 Monate). Dennoch weist die Studie mehrere Einschränkungen/Defizite auf. Zum einen umfasste die Analyse schlussendlich nur 8 Patienten mit NAT und 6 Patienten mit initialer Operation und zum anderen waren klinische T4-Tumore und der N1-Status in der Gruppe der primären Operationen häufiger (72).

Die randomisierte Prep-02/JSAP-05-Studie aus Japan analysierte 182 Patienten mit resektablem und BR-PDAC, die neoadjuvant zwei NAT-Zyklen mit Gemcitabine und S-1 (einem oralen Fluorpyrimidinderivat) erhielten sowie 180 Patienten mit initialer Operation. Die Patienten in beiden Gruppen erhielten 6 Monate lang eine adjuvante Chemotherapie. Patienten mit NAT hatten ein überlegenes OS (36,7 Monate vs. 26,6 Monate; $p = 0,015$), während es keine Unterschiede in Bezug auf Resektionsraten, R0-Resektionen oder Morbidität gab. Zwar erzielte das Chemotherapeutikum S-1 in der asiatischen Bevölkerung gute Ergebnisse, seine Leistung bei Kaukasiern ist jedoch aufgrund der unterschiedlichen Expression von Cytochrom P-450 unklar und sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden (73).

In der multizentrischen PREOPANC-Studie, einer randomisierten Phase-III-Studie, die Patienten mit resektablem und BR-PDAC untersuchte, erhielten die Patienten eine neoadjuvante Behandlung mit 3 Zyklen Gemcitabine in Kombination mit einer Bestrahlung ($15 \times 2,4$ Gy), gefolgt von einer Operation und einer adjuvanten Chemotherapie mit 4 Zyklen Gemcitabine. Patienten, die einer initialen Operation unterzogen wurden, erhielten 6 Zyklen des Adjuvans Gemcitabine. Insgesamt wurden 246 Patienten analysiert, 133 mit resektablem PDAC und 113 mit BR-PDAC.

Während die Intention-to-Treat-Analyse in der Gruppe der Patienten mit resektablem PDAC keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben und der R0-Resektionsraten zeigte, konnte in der Gruppe der BR PDAC Patienten ein signifikanter Vorteil der NAT bei den Gesamtüberlebensraten und im krankheitsfreien Überleben nachgewiesen werden (17,6 Monate vs. 13,2 Monate; $p = 0,029$ und 6,3 Monate vs. 6,2 Monate; $p = 0,013$).

Allerdings sind auch diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren, da die Patientenauswahl mit einer hohen Abbrecherquote in dieser Studie problematisch war (64). Die kürzlich veröffentlichte und auf dem ASCO Kongress 2020 vorgestellte Zusammenfassung der ESPAC-5F-Studie liefert weitere Belege für den Vorteil einer NAT bei BR PDAC. Es wurden 90 Patienten in 4 Gruppen randomisiert (88 analysiert):

1. Initiale Operation, 2. 2 NAT-Zyklen mit Gemcitabine + Capecitabine, 3. 4 NAT-Zyklen mit FOLFIRINOX und 4. NAT mit Capecitabine-basierte CRT (50,4 Gy). Nach der Resektion erhielten alle Patienten NAT (Gemcitabine oder 5-FU).

Die Resektionsrate betrug für die initiale Operation 62% und für NAT 55% ($p = 0,668$), während die R0-Resektionsrate für die initiale Operationen bei 15% und für NAT bei 23% ($p = 0,721$) lag. Obwohl sich die Resektionsraten nicht signifikant unterschieden, war die 1-Jahres-Überlebensrate bei NAT höher als bei initialen Operationen (77% vs. 40%; $p < 0,001$) (74).

Trotz der bisher überschaubaren Evidenz hat die NAT mittlerweile Einzug in die NCCN Richtlinien von 2019 zur Behandlung von BR-Tumoren gefunden (52).

1.4.3.3 Lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom

In ca. 70 % der Fälle befindet sich das PDAC bei Diagnosestellung schon in einem lokal fortgeschrittenen Stadium (25). Entsprechend der NCCN-Richtlinien hat der Tumor zu diesem Zeitpunkt bereits entweder den Truncus coeliacus und die A. mesenterica superior infiltriert und umschließt diese um mehr als 180°, oder es hat tumorbedingt eine Okklusion der V. portae oder V. mesenterica superior stattgefunden, die eine Gefäßrekonstruktion nicht mehr zulässt. (52) Obwohl in der Mehrzahl der Fälle noch keine Metastasierung vorliegt, kommt das LA-PDAC für eine primär kurative Resektion nicht in Betracht. Um die Prognose für diese Patientengruppe zu verbessern, ist die neoadjuvante Therapie in den letzten Jahren vermehrt in den Fokus gerückt.

Die neoadjuvante Therapie kann auch bei einem lokal fortgeschrittenen Befund zum Downstaging und der damit verbundenen Möglichkeit einer Resektion führen (59).

Mehrere Studien von spezialisierten Pankreaschirurgie-Zentren zeigten, dass eine NAT bei LA-PDAC eine Konversion von einem bei Diagnosestellung nicht resezierbaren hin zu einem resezierbaren Befund bewirkten und so häufig eine R0-Resektion erzielt werden konnte (75, 76, 77).

Eine auf dem ESMO Kongress 2019 vorgestellte prospektiv randomisiert kontrollierte Studie der deutschen Pankreasgruppe verglich zwei neoadjuvante Behandlungsschemata bei LA PDAC miteinander (FOLFIRINOX vs. nPt/Gemcitabine). In der nPt/Gemcitabine basierten Gruppe betrug die Resektionsrate nach NAT 30,6%, in der FOLFIRINOX-basierten Gruppe 45,0%. In 68% (nPt/Gemcitabine) und 74% (FOLFIRINOX) der Fälle konnte eine R0-Resektion erreicht werden. Patienten, die eine Resektion erhielten, zeigten ein signifikant längeres Überleben von 27,4 Monaten im Gegensatz zu 14,2 Monaten. Damit untermauert diese RCT die Bedeutung des Downstagings durch neoadjuvante Therapie und eine damit verbundene Verbesserung der Prognose (78).

Als Standardsubstanzen der neoadjuvanten Therapie werden momentan FOLFIRINOX, Gemcitabine als Monotherapie oder in Kombination mit Nab-Paclitaxel oder Capecitabine eingesetzt. In mehreren Metaanalysen zeigten sich Hinweise auf die Überlegenheit von FOLFIRINOX (79, 80).

Ob die NAT in Form einer Chemotherapie oder einer kombinierten Radiochemotherapie zum Einsatz kommen sollte, ist Gegenstand aktueller Studien. So zeigte eine Phase-III-Studie von Loehrer et. al beim Einsatz einer kombinierten Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie mit Gemcitabine bei nicht resezierbarem PDAC ein verlängertes Gesamtüberleben, allerdings verbunden mit einer erhöhten Toxizität (81).

Die randomisiert kontrollierte LAP07-Studie aus dem Jahr 2016 konnte hingegen keinen Überlebensvorteil einer kombinierten Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Gemcitabine-basierten Chemotherapie bei LA PDAC feststellen (82).

Seitens der ESMO, der NCCN- oder der ASCO-Richtlinie gibt es derzeit keine eindeutige Therapieempfehlung für eine kombinierte Radiochemotherapie, sodass weitere Studien erforderlich sind. (52, 55, 83).

Um eine geeignete Patientenauswahl für eine chirurgische Intervention bei LA PDAC nach NAT zu treffen, sollte nicht allein die lokale Befundbegutachtung anhand der Bildgebung (CT oder MRT) herangezogen werden, da diese unter Umständen keine eindeutige Aussage über die Resektabilität oder pathologische Reaktion liefern kann (84, 85). Trotz fehlender bildmorphologisch sichtbarer Tumorregression kann ein pathologisches Downstaging vorliegen.

Es sollten bei der Bewertung der Resektabilität auch die CA 19-9-Werte im Verlauf, der aktuelle Leistungsstatus und die Gewichtsänderung berücksichtigt werden (86, 87, 88, 89).

In Zukunft könnten Biomarker oder biochemische Parameter möglicherweise eine genauere Abschätzung der biologischen Tumorantwort erlauben (90).

Bis eine genauere Beurteilung der Tumorreaktion vorliegt, sollte allen Patienten mit LA-PDAC, die unter NAT keine Anzeichen eines Fortschreitens der Krankheit zeigen, ein chirurgischer Eingriff angeboten werden (77).

1.5 Weitere Prognosefaktoren des Pankreaskarzinoms

Der R-Status gilt als einer der bedeutendsten prognostischen Faktoren des Pankreaskarzinoms. In einer Studie aus dem Jahr 2019 betrug die Gesamtüberlebensrate von Patienten mit einer R0-Resektion 25,1 Monate, während diese nach einer R1-Resektion lediglich bei 16,1 Monaten lag. Auch bei den 3-Jahres-Überlebensraten zeigte sich ein deutlicher Vorteil einer R0-Resektion (35,0 Monate vs. 18,5 Monate) (91).

Neben dem R-Status existieren weitere Faktoren, die unabhängig voneinander das Gesamtüberleben beim Pankreaskarzinom beeinflussen können.

Die Lymphknotenbeteiligung stellt hierbei einen ebenso entscheidenden Faktor dar (92). Patienten ohne Lymphknotenmetastasen überlebten im Median 46,3 Monate, während Patienten mit positivem Lymphknotenstatus - je nach Ausmaß der Metastasierung - nur eine Überlebensrate zwischen 5,6 Monaten und 26,8 Monaten aufwiesen (93).

Weitere wichtige Marker für das Gesamtüberleben sind ein präoperativer CA 19-9-Spiegel > 100 U/ml, ein Charlson-Deyo-Komorbiditätsindex > 1 , das Vorhandensein von Fernmetastasen sowie die arterielle und venöse Infiltration (77, 91). Betrachtet man das krankheitsfreie Überleben, so spielen zudem der präoperative CEA-Spiegel, ein höheres T-Stadium und die Tumorausdehnung eine wichtige Rolle (91).

1.6 Zielsetzung

Das Ziel der hier vorliegenden Kreuzvalidierungsstudie der US-amerikanischen National Cancer Database (NCDB) und der Arbeitsgruppe deutscher Krebszentren/Krebsregister (ADT) ist es, die nationalen Standards für die perioperativen Therapieregime und deren langfristige Ergebnisse bei Patienten mit PDAC im Stadium IA-III zu analysieren und zu bewerten.

Besonderes Augenmerk liegt dabei auf der Frage nach dem Nutzen einer neoadjuvanten Therapie im Vergleich zu einer adjuvanten Therapie sowie einer Kombination aus neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie. Darüber hinaus gilt es zu prüfen, welche Rolle die Radiochemotherapie gegenüber einer systemischen Chemotherapie spielt.

2. Material und Methoden

2.1 Studienmodell und Datenerhebung

Die Studie ist als retrospektive Kreuzvalidierungsstudie angelegt und basiert auf den Daten der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren (ADT), sowie der National Cancer Database. Die ADT ist ein bundesweiter Zusammenschluss von 58 Tumorzentren und klinischen Krebsregistern. Sie verfolgt das Ziel, die Daten von Krebsbehandlungen bestmöglich für die Patientenversorgung, die Forschung und die Qualitätssicherung nutzbar zu machen (94).

Die National Cancer Database ist ein gemeinsames Programm der Commission on Cancer (CoC) des American College of Surgeons und der American Cancer Society, welche die onkologischen Daten von über 1500 Krankenhausregistern sammelt und analysiert. Die Daten repräsentieren dabei über 70% der neu aufgetretenen Krebserkrankungen in den USA (95, 96).

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Lübeck geprüft und erhielt ein positives Votum für die retrospektive Datenauswertung.

2.2 Patientenkollektiv und Beobachtungszeitraum

Für die Studie wurden 1 392 Patienten aus der ADT-Datenbank für den Zeitraum 2000-2018 und 29 081 Patienten aus der NCDB Datenbank der Jahre 2004-2016 identifiziert, die mit einem histopathologisch nachgewiesenem PDAC diagnostiziert wurden. Die Patientenauswahl für diese Studie erfolgte gemäß Consort Statement inklusive Flussdiagramm (97). Die Patientendaten wurden anonymisiert.

Eingeschlossen wurden Patienten im Stadium IA-III mit entweder alleiniger Operation (OP), neoadjuvanter Therapie (alleinige Chemotherapie oder Radiochemotherapie) und Operation (neo + OP), Operation und adjuvanter Therapie (OP + adj), sowie neoadjuvanter Therapie, Operation und adjuvanter Therapie (neo + OP + adj).

Ausschlusskriterien waren unter anderem ein Fehlen von Daten über das klinische Stadium oder das Vorliegen eines Stadiums IV, keine stattgehabte onkologische Resektion, fehlende Daten zu dem Zeitpunkt der perioperativen Therapie oder ein versäumtes Follow-up.

2.3 Patientenbezogene Studienparameter

Die folgenden Basisparameter wurden für die statistische Auswertung in die Analyse einbezogen und dienen der Charakterisierung des Patientenkollektivs:

Alter, Geschlecht, ECOG-Leistungsstatus für das ADT-Register und Charlson-Deyo-Komorbiditätsindex für die NCDB.

Der ECOG-Leistungsstatus ist ein Performance Score der Eastern Cooperative Oncology Group zur Beurteilung des physischen Zustandes von Krebspatienten. Die Skala reicht von 0 (keine Einschränkungen) bis 5 (Tod). Hier wurde der ECOG 0-1 gegenüber ECOG 2-4 dichotomisiert (98).

Der Charlson-Deyo-Komorbiditätsindex ist ein Scoring System zur Beurteilung der Langzeitmortalität (%) anhand der Summe chronischer Vorerkrankungen, deren Summe ein Punktwert ergibt. Die Skala reicht von 0 (keine Vorerkrankungen) bis > 5 (mehrfach chronisch vorerkrankt). Hier wurde der DCCI 0 gegenüber ≥ 1 dichotomisiert (99).

Das klinische Stadium wurde als Stadium IA-IIA gegenüber dem Stadium IIB-III dichotomisiert und basiert auf der 8. Ausgabe des American Joint Committee on Cancer (AJCC) für beide Register (14), (Abb. 2).

Zu den histopathologischen Parametern gehörten das T-Stadium, das N-Stadium und der R-Status. Der R-Status wurde als R0 versus R+ gegenübergestellt, ebenfalls gemäß der AJCC/UICC Klassifikation. Für beide Register umfassten die perioperativen Therapien die alleinige Operation (OP allein), die neoadjuvante Therapie und Operation (neo + OP), die Operation und die adjuvante Therapie (OP + adj) sowie die neoadjuvante Therapie und Operation und adjuvante Therapie (neo + OP + adj). Patienten, die sich einer neoadjuvanten Therapie unterzogen, wurden dichotomisiert in eine Gruppe mit Radiochemotherapie und Operation (neoRCTX + OP) im Vergleich zu einer Gruppe mit alleiniger Chemotherapie und einer Operation (neoCTX + OP). Perioperative Behandlungsschemata wurden weiter als single-agent chemotherapy gegenüber multi-agent chemotherapy dichotomisiert, wobei beachtet werden muss, dass im NCDB-Register keine Angaben zu den verwendeten spezifischen Chemotherapeutika oder zur Anzahl der abgegebenen Zyklen enthalten sind.

Das Gesamtüberleben wurde als Zeit von der Erstdiagnose bis zum Tod des Patienten definiert.

Abbildung 2: TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms

Stage	Description
Seventh edition, stages in the T and N stages	
T1	Tumor limited to the pancreas, ≤2 cm in greatest dimension
T2	Tumor limited to the pancreas, >2 cm in greatest dimension
T3	Tumor extends beyond the pancreas but without involvement of the celiac axis or the superior mesenteric artery
T4	Tumor involves the celiac axis or the superior mesenteric artery (unresectable primary tumor)
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
N2	Nonexistent
Eighth edition, stages in the T and N stages	
T1	Maximum tumor diameter ≤2 cm
T2	Maximum tumor diameter >2 and ≤4 cm
T3	Maximum tumor diameter >4 cm
T4	Tumor involves the celiac axis or the superior mesenteric artery (unresectable primary tumor)
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in 1-3 regional lymph nodes
N2	Metastasis in ≥4 regional lymph nodes
Seventh edition staging groups	
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T3 N0 M0
IIB	T1, T2, T3 N1 M0
III	T4 any N M0
IV	Any T Any N M1
Eighth edition staging groups	
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T3 N0 M0
IIB	T1, T2, T3 N1 M0
III	T1, T2, T3 N2 M0 T4 any N M0
IV	Any T any N M1

Definition of Pancreatic Cancer in the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer TNM Staging System

2.5 Auswertung und Statistik

Für die statistische Analyse wurde IBM SPSS Statistics für Windows, Version 25.0, verwendet. Kontinuierliche und kategoriale Variablen wurden als Median/Streuung und absolute bzw. relative Häufigkeit ausgedrückt.

Für den Vergleich der perioperativen Behandlungsschemata wurde ein auf dem Propensity Score basierendes 1:2- oder 1:1-Matching durchgeführt, um etwaige Ungleichgewichte der Basisparameter zwischen den einzelnen Gruppen auszugleichen.

Um Alter, Geschlecht, ECOG-Leistungsstatus und Charlson-Deyo-Komorbiditätsindex zwischen den perioperativen Behandlungsgruppen zu vergleichen, wurde der Chi-Quadrat-Test als statistische Testmethode angewendet. Ebenso kam er zum Einsatz, um das T-Stadium, das N-Stadium und den R-Status zwischen Patienten mit und ohne neoadjuvanter Therapie zu vergleichen.

Die mittleren Gesamtüberlebensschätzungen wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode und dem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.

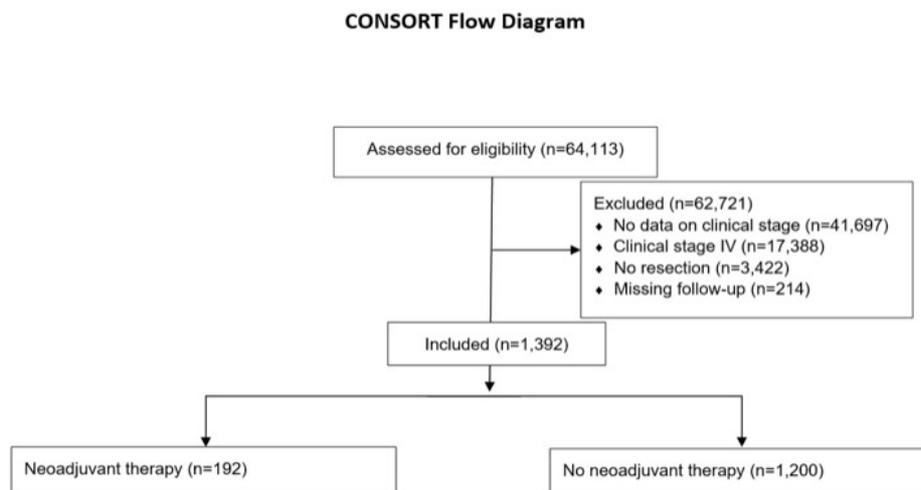
Das Signifikanzniveau wurde beim üblichen Wert $p < 0,05$ (zweiseitig) festgelegt. Alle aufgeführten Konfidenzintervalle (KI) sind 95% Konfidenzintervalle.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs und der Basisparameter

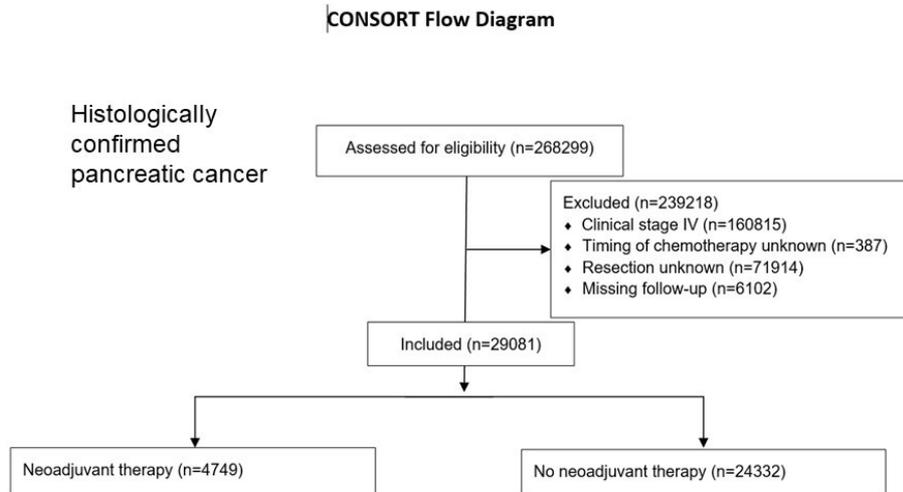
Insgesamt wurden 64 113 Patienten mit histologisch bestätigtem PDAC aus dem ADT-Register identifiziert. Ausgeschlossen wurden 62 721 Patienten aufgrund fehlender Daten über das klinische Stadium (n = 41 697), das klinische Stadium IV (n = 17 388), keine stattgehabte onkologische Resektion (n = 3 422) und ein fehlendes Follow-up (n = 214). (Abb. 3a)

Abbildung 3a: Flussdiagramm - Patientenauswahl im ADT-Register



Im NCDB-Register wurden 268 299 Patienten mit histologisch bestätigtem PDAC identifiziert. Davon wurden 239 218 Patienten aufgrund des klinischen Stadiums IV (n = 160 815), fehlender Daten zum Zeitpunkt der perioperativen Chemotherapie (n = 387), fehlender onkologischer Resektion (n = 71 914) und fehlender Follow-up-Daten (n = 6 102) von der Studie ausgeschlossen. (Abb. 3b)

Abbildung 3b: Flussdiagramm - Patientenauswahl im NCDB-Register



Für Patienten aus dem ADT-Register betrug das Durchschnittsalter 69 Jahre (Altersspanne von 23-89 Jahre) und 48,6% der Patienten waren weiblich.

Von den eingeschlossenen Patienten wiesen 654 (47,0%) einen EGOG-Leistungsstatus von 0 auf. Bei 114 (8,2%) Patienten bestand ein klinisches Stadium IA, 319 (22,9%) Patienten hatten ein klinisches Stadium IB, 262 (18,8%) ein klinisches Stadium IIA und 469 (33,7%) Patienten ein klinisches Stadium IIB, während bei 228 (16,4%) Patienten ein klinisches Stadium III diagnostiziert wurde. (Tab. 1a)

Die Patienten wurden in das klinische Stadium IA-IIA gegenüber IIB-III dichotomisiert. Differenziert wurde nach Patienten mit und ohne Lymphknotenbefall.

Bei Patienten im klinischen Stadium IA-IIA erhielten 290 (41,7%) Patienten eine Operation ohne perioperative Therapie, während bei 24 (3,5%) Patienten eine neoadjuvante Therapie und Operation (neo + OP) durchgeführt wurde. Bei 359 (51,7%) Patienten folgte auf die Operation eine adjuvante Therapie (OP+ adj) und 22 (3,2%) Patienten erhielten eine neoadjuvante Therapie in Kombination mit einer Operation und anschließender adjuvanter Therapie (neo + OP + adj).

Bei Patienten im klinischen Stadium IIB-III erhielten 219 (31,4%) Patienten eine Operation ohne perioperative Therapie, während bei 71 (10,2%) Patienten eine neoadjuvante Therapie der Operation (neo + OP) vorgeschaltet wurde. Bei 332 (47,6%) Patienten folgte auf die Operation eine adjuvante Therapie (OP + adj) und 75 (10,8%) Patienten unterzogen sich einer neoadjuvanten Therapie in Kombination mit einer Operation und einer adjuvanter Therapie (neo + OP + adj). (Tab. 2a)

Tabelle 1a: Basisparameter und klinische Stadien im ADT-Register

Baseline Parameters			
Parameter		n	%/range
n	Condition	1392	
Age		69	23-89
Sex	male	715	51.4%
	female	677	48.6%
ECOG	0	654	47.0%
	1	611	43.9%
	2	125	9.0%
	3	1	0.1%
	4	1	0.1%
Clinical stage			
Parameter		n	%
n		1392	
UICC stage			
Stage IA		114	8.2%
Stage IB		319	22.9%
Stage IIA		262	18.8%
Stage IIB		469	33.7%
Stage III		228	16.4%

Tabelle 2a: Klinische Stadien und perioperative Therapiekohorten im ADT-Register

Stage IA-IIA			
Parameter		n	%
n		695	
Treatment regimen			
OP alone		290	41.7%
neoadj. Therapy + OP		24	3.5%
OP + adj. Therapy		359	51.7%
neoadj. Therapy + OP+ adj. Therapy		22	3.2%
Stage IIB-III			
Parameter		n	%
n		697	
Treatment regimen			
OP alone		219	31.4%
neoadj. Therapy + OP		71	10.2%
OP + adj. Therapy		332	47.6%
neoadj. Therapy + OP+ adj. Therapy		75	10.8%

OP: operation; neoadj.: neoadjuvant; adj.: adjuvant

Bei Patienten aus dem NCDB-Register lag das Durchschnittsalter bei 67 (Altersspanne von 21-90) Jahren und 49,3% der Patienten waren weiblich. Bei 66,1% der Patienten lag ein Charlson-Deyo-Komorbiditätsindex von 0 vor. Bei 4 080 (14,0%) Patienten wurde ein klinisches Stadium IA diagnostiziert, bei 8 212 (28,2%) lag ein klinisches Stadium IB vor, 7 406 (25,5%) hatten ein klinisches Stadium IIA und 7 971 (27,4%) Patienten wiesen ein klinisches Stadium IIB auf, während bei 1 412 (4,9%) das klinische Stadium III diagnostiziert wurde. (Tab. 1b)

Die Patienten wurden in das klinische Stadium IA-IIA gegenüber IIB-III dichotomisiert. Differenziert wurde nach Patienten mit und ohne Lymphknotenbefall.

Von den Patienten mit dem klinischen Stadium IA-IIA wurden 5 590 (28,4%) operiert ohne eine perioperative Therapie, während bei 2 373 (12,0%) Patienten eine neoadjuvante Therapie und Operation (neo + OP) durchgeführt wurde. Bei 11 376 (57,8%) Patienten erfolgte eine Operation mit adjuvanter Therapie (OP + adj) und 359 (1,8%) erhielten eine neoadjuvante Therapie in Kombination mit einer Operation und einer adjuvanten Therapie (neo + OP + adj).

Im klinischen Stadium IIB-III erhielten 2 077 (22,1%) Patienten eine Operation ohne perioperative Therapie, während bei 1 799 (19,2%) eine neoadjuvante Therapie vor der Operation (neo + OP) erfolgte. Bei 5 289 (56,4%) Patienten wurden eine Operation und eine adjuvante Therapie (OP) + adj) durchgeführt und 218 (2,3%) Patienten erhielten eine neoadjuvante Therapie in Kombination mit einer Operation und anschließender adjuvanter Therapie (neo + OP + adj). (Tab. 2b)

Tabelle 1b: Basisparameter und klinische Stadien im NCDB-Register

Baseline Parameters			
Parameter		n	%/range
n	Condition	29081	
Age		67	21-90
Sex	male	14757	50.7%
	female	14324	49.3%
Charlson-Deyo	0	19210	66.1%
Co-morbidity Score	1	7861	27.0%
	2 or higher	2010	6.9%
Clinical stage			
Parameter		n	%
n		29081	
UICC stage			
Stage IA		4080	14.0%
Stage IB		8212	28.2%
Stage IIA		7406	25.5%
Stage IIB		7971	27.4%
Stage III		1412	4.9%

Tabelle 2b: Klinische Stadien und perioperative Therapiekohorten im NCDB-Register

Stage IA-IIA		
Parameter	n	%
n	19698	
Treatment regimen		
OP alone	5590	28.4%
neoadj. Therapy + OP	2373	12.0%
OP + adj. Therapy	11376	57.8%
neoadj. Therapy + OP+ adj. Therapy	359	1.8%
Stage IIB-III		
Parameter	n	%
n	9383	
Treatment regimen		
OP alone	2077	22.1%
neoadj. Therapy + OP	1799	19.2%
OP + adj. Therapy	5289	56.4%
neoadj. Therapy + OP+ adj. Therapy	218	2.3%

OP: operation; neoadj.: neoadjuvant; adj.: adjuvant

In Bezug auf die Basisparameter im ADT-Register waren Patienten, bei denen eine OP allein und OP + adj durchgeführt wurden, im Durchschnitt älter als bei neo + OP und neo + OP + adj (Median 69 und 68 Jahre gegenüber Median 62 und 62 Jahre, p = 0,010).

Die Patientenkohorten von OP allein, neo + OP, OP + adj und neo + OP + adj sowie neoRCTX + OP und neoCTX + OP waren für alle anderen Basisparameter ausgewogen. (Tab. 3a-3b)

Tabelle 3a: Basisparameter und perioperative Therapiekohorten im ADT-Register

Parameter	Condition	Total		OP upfront		neoadj. Therapy + OP		OP+adjuvant Therapy		neoadj. Therapy + OP + adjuvant Therapy		p
		n	%/range	n	%/SE	n	%/SE	n	%/SE	n	%/SE	
	n	1392		509 (36.6%)		95 (6.8%)		691 (49.6%)		97 (7.0%)		-
Baseline Parameters												
Age		69	23-89	69	0.42	62	0.89	68	0.33	62	0.88	0.010
Sex	male	715	51.4%	251	59.3%	46	48.4%	373	54.0%	45	46.4%	0.257
	female	677	48.6%	259	50.7%	49	41.6%	318	46.0%	52	53.6%	
ECOG	0-1	1265	90.9%	460	90.4%	84	88.4%	633	91.6%	88	90.7%	0.155
	2-4	127	8.1%	49	9.6%	11	11.6%	58	8.4%	9	9.3%	

Tabelle 3b: Basisparameter und neoadjuvante Therapiekohorten im ADT-Register

Parameter	Condition	Neoadj. Chemotherapy + OP		Neoadj. Radiochemotherapy + OP		p
		n	%	n	%	
	n	126 (65.6%)		66 (34.4%)		
Age		63	0.80	62	0.79	0.811
Sex	male	54	42.9%	37	56.1%	0.103
	female	72	57.1%	29	43.9%	
ECOG	0-1	112	88.9%	60	90.9%	0.487
	2-3	14	11.1%	6	8.1%	

OP: operation; neoadj.: neoadjuvant

Im NCDB-Register waren Patienten, bei denen nur eine OP durchgeführt wurde, älter (Median 69 Jahre) als die Patienten, die eine neo + OP (Median 64), OP + adj (Median 65) und neo + OP + adj (Median 64, $p = 0,001$) erhielten. Darüber hinaus hatten mehr Patienten mit alleiniger Operation einen Charlson-Deyo-Komorbiditätsindex von 1 oder höher im Vergleich zu Patienten, die eine perioperative Therapie erhielten (37,0% gegenüber 33,2%, $p < 0,001$). Zudem bestand ein Ungleichgewicht zwischen den Geschlechtern bei den perioperativen Therapiekohorten.

Die Patienten der neoRCTX + OP-Kohorte waren im Durchschnitt jünger (Median 63 Jahre vs. Median 64 Jahre, $p = 0,018$) und es gab einen Trend zu höheren Raten des Charlson-Deyo-Komorbiditätsindex von 1 oder mehr (33,3% vs. 30,4%, $p = 0,068$).

(Tab. 3c-3d)

Tabelle 3c: Basisparameter und perioperative Therapiekohorten im NCDB-Register

Parameter	Condition	Total		OP upfront		neoadj. Therapy + OP		OP+adjuvant Therapy		neoadj. Therapy + OP + adjuvant Therapy		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
	n	29081		7667 (26.4%)		4172 (14.3%)		16665 (47.3%)		577 (2.0%)		-
Baseline Parameters												
Age		67	21-90	69	0.12	64	0.15	65	0.08	64	0.40	0.001
Sex	male	14757	50.7%	3745	48.8%	2093	50.2%	8601	51.6%	318	55.1%	0.001
	female	14324	49.3%	3922	51.2%	2079	49.8%	8064	48.4%	259	44.9%	
Charlson-Deyo	0	19210	66.1%	4828	63.0%	2819	67.6%	11158	67.0%	404	70.0%	
Comorbidity Score	1 or higher	9871	33.9%	2839	37.0%	1353	32.4%	5506	33.0%	173	30.0%	0.001

Tabelle 3d: Basisparameter und neoadjuvante Therapiekohorten im NCDB-Register

Parameter	Condition	Neoadj. Chemotherapy + OP		Neoadj. Radiochemotherapy + OP		p
		n	%	n	%	
n		1285		2887		
Age		64	0.29	63	0.18	0.018
Sex	male	636	49.5%	1457	50.5%	0.569
	female	649	50.5%	1430	49.5%	
Charlson-Deyo	0	894	69.6%	1925	66.7%	
Comorbidity Score	1 or higher	391	30.4%	962	33.3%	0.068

OP: operation; neoadj.: neoadjuvant

3.2 Neoadjuvante Therapie und histopathologische Parameter

Die histopathologischen Parameter wurden für Patienten, die sich einer neoadjuvanten Therapie unterzogen, im Vergleich zu Patienten mit einer primären Resektion analysiert.

Die Auswertung des ADT-Registers ergab eine Reduktion des T-Stadiums im Zusammenhang mit einer neoadjuvanten Therapie.

16,2% der Patienten mit neoadjuvanter Therapie wiesen ein T0-/T1-Stadium auf, aber nur 4,3% derer, die sich einer primären Operation unterzogen ($p < 0,001$). Bei 52,7% der Patienten mit neoadjuvanter Therapie wurde ein T3-Stadium diagnostiziert gegenüber 71,8% der Fälle mit primärer Operation ($p < 0,001$).

Die Rate der Patienten mit positiven Nodalstatus (N1) war bei Patienten ohne Erhalt einer neoadjuvanten Therapie höher (58,2% gegenüber 44,7%, $p < 0,001$).

Im Vergleich zur primären Operation gab es keinen Unterschied im R-Status bei Patienten, die sich einer neoadjuvanten Therapie unterzogen. (Tab. 4a)

Die Analyse des NCDB-Registers ergab eine ähnliche Verringerung des T-Stadiums im Zusammenhang mit einer neoadjuvanten Therapie.

In 26,9% der Fälle lag bei Patienten mit einer neoadjuvanten Therapie ein T0-/T1-Stadium vor, während es bei der primären Operation nur 11,5% waren ($p < 0,001$). Bei 57,8% der Patienten mit neoadjuvanter Therapie wurde ein T3-Stadium diagnostiziert, im Vergleich zu 72,2%, die eine primäre Operation erhielten ($p < 0,001$). Die Rate an Patienten mit positiven Nodalstatus (N1) war auch in diesem Register bei Patienten ohne Erhalt einer neoadjuvanten Therapie höher (62,4% gegenüber 38,0%, $p < 0,001$).

Bei Patienten, die sich einer neoadjuvanten Therapie unterzogen, wurde mit größerer Wahrscheinlichkeit ein negativer Resektionsrand diagnostiziert als bei denen, die sich einer primären Operation unterzogen (84,7% gegenüber 77,6%, $p < 0,001$). (Tab. 4b)

Tabelle 4a: Neoadjuvante Therapien und histopathologische Parameter im ADT-Register

		Total		OP upfront		neoadj. Therapy + OP		
Condition		n	%	n	%	n	%	p
n		1392		1200 (86.2%)		192 (13.8%)		-
Histopathology								
pT stage	T0	17	1.2%	2	0.2%	16	8.4%	<0.001
	T1	62	4.5%	49	4.1%	15	7.8%	
	T2	294	21.1%	251	20.9%	44	22.8%	
	T3	966	69.4%	861	71.8%	101	52.7%	
	T4	53	3.8%	37	3.1%	16	8.4%	
pN stage	N0	508	36.5%	414	34.5%	94	49.2%	0.001
	N1	785	56.4%	698	58.2%	86	44.7%	
	N2	99	7.1%	88	7.3%	12	6.1%	
R Stage	R0	988	71.0%	851	70.9%	138	71.9%	0.859
	R+	404	29.0%	349	29.1%	54	28.1%	

Tabelle 4b: Neoadjuvante Therapien und histopathologische Parameter im NCDB-Register

		Total		OP upfront		neoadj. Therapy + OP		
Condition		n or median	%/range/SE	n or median	%/range/SE	n or median	%/range/SE	p
n		29081		24332		4749		-
Histopathology								
T stage	T0	2174	7.5%	1460	6.0%	712	15.0%	<0.001
	T1	1913	6.6%	1338	5.5%	565	11.9%	
	T2	3951	13.6%	3382	13.9%	570	12.0%	
	T3	20300	69.8%	17568	72.2%	2745	57.8%	
	T4	743	2.6%	584	2.4%	157	3.3%	
N stage	N0	12098	41.6%	9149	37.6%	2944	62.0%	<0.001
	N+	16983	58.4%	15183	62.4%	1805	38.0%	
R Stage	R0	22916	78.8%	18882	77.6%	4022	84.7%	<0.001
	R+	6165	21.2%	5450	22.4%	727	15.3%	

OP: operation; neoadj.: neoadjuvant; adj.

3.3 Perioperative Chemotherapieregime

Patienten, die eine perioperative Therapie erhielten, wurden in Kohorten mit neoadjuvanter Therapie und Resektion (neo + OP), Resektion und adjuvanter Therapie (OP + adj) sowie neoadjuvanter Therapie und Resektion plus adjuvanter Therapie (neo + OP + adj) eingeteilt. Patienten, die aus dem ADT-Register identifiziert wurden, erhielten bei einer neoadjuvanter Therapie häufiger eine multi- als eine single-agent chemotherapy (57,9 % gegenüber 42,1%).

Während bei der Mehrzahl der Patienten mit OP + adj (67,0%) eine single-agent chemotherapy durchgeführt wurde, wurde bei Patienten mit einer neo + OP + adj Therapie häufiger eine multi-agent chemotherapy verabreicht (67,1%, $p < 0,001$).

Patienten, die sich einer neoadjuvanter Therapie unterzogen, wurden ein weiteres Mal in Kohorten unterteilt, die entweder eine neoadjuvante Radiochemotherapie (neoRCTX + OP) oder eine alleinige neoadjuvante Chemotherapie (neoCTX + OP) erhielten.

Während Patienten, die sich einer neoRCTX + OP unterzogen, häufiger eine single-agent chemotherapy erhielten (60,9%), wurde Patienten mit einer neoCTX + OP mit größerer Wahrscheinlichkeit eine multi-agent chemotherapy verabreicht (64,3%, $p = 0,026$) (Tab. 5a).

Patienten, die aus dem NCDB-Register identifiziert wurden, erhielten bei einer neoadjuvanter Therapie mit höherer Wahrscheinlichkeit eine multi- als eine single-agent chemotherapy (60,5% gegenüber 39,5%).

Während bei den meisten Patienten mit einer Therapie aus OP + adj (68,1%) auch eine single-agent chemotherapy durchgeführt wurde, wurde Patienten, die eine neo + OP + adj erhielten, häufiger eine multi-agent chemotherapy verabreicht (84,6%, $p < 0,001$).

Patienten mit einer Therapie aus NeoRCTX + OP erhielten häufiger eine multi-agent chemotherapy (52,4%). Die Rate der multi-agent chemotherapy war bei Patienten mit einer NeoCTX + OP allerdings höher (80,2%, $p < 0,001$) (Tab. 5b).

Tabelle 5a: Perioperative Therapien und Chemotherapieregime im ADT-Register

Parameter	Condition	Total		neoadj. Therapy + OP		OP+adjuvant Therapy		neoadj. Therapy + OP + adjuvant Therapy		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
	n	883		95		691		97		-
	Single-agent Chemotherapy	539	61.0%	40	42.1%	463	67.0%	32	32.9%	0.001
	Multi-agent Chemotherapy	344	39.0%	55	57.9%	228	33.0%	65	67.1%	
Parameter	Condition	Neoadj. Chemotherapy + OP		Neoadj. Radiochemotherapy + OP						
	n	126		66						
	Single-agent Chemotherapy	45	35.7%	40	60.6%					0.026
	Multi-agent Chemotherapy	81	64.3%	26	39.4%					

Tabelle 5b: Perioperative Therapien und Chemotherapieregime im NCDB-Register

Parameter	Condition	Total		neoadj. Therapy + OP		OP+adjuvant Therapy		neoadj. Therapy + OP + adjuvant Therapy		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
	n	19740		3887		15283		570		-
	Single-agent Chemotherapy	12029	60.9%	1534	39.5%	10407	68.1%	88	15.4%	0.001
	Multi-agent Chemotherapy	7711	39.1%	2353	60.5%	4876	31.9%	482	84.6%	
Parameter	Condition	Neoadj. Chemotherapy + OP		Neoadj. Radiochemotherapy + OP						
	n	1137		2750						
	Single-agent Chemotherapy	225	19.8%	1309	47.6%					0.001
	Multi-agent Chemotherapy	912	80.2%	1441	52.4%					

OP: operation; neoadj.: neoadjuvant; adj.: adjuvant

3.4 Perioperative Behandlungsschemata und Prognose

Im ADT-Register waren die perioperativen Behandlungskohorten der Patienten mit OP allein, neo + OP, OP + adj und neo + OP + adj, hinsichtlich des Alters nicht ausgewogen. Vor den Überlebensanalysen der perioperativen Behandlungskohorten wurde ein 1:2-Prospensity-Score-basiertes Matching (neo + OP vs. OP allein und neo + OP vs. OP + adj) durchgeführt.

Die OP allein war stadienübergreifend im Vergleich zu neo + OP (11,3 m vs. 17,8 m, HR 0,820, 95%CI 0,580-0,956, $p = 0,025$), OP + adj (11,3 m vs. 18,2 m, HR 0,767, 95%CI 0,598-0,769, $p = 0,019$) und neo + OP + adj (11,3 m vs. 21,3 m, HR 0,710, 95%CI 0,511-0,949, $p = 0,012$) mit einer Beeinträchtigung des Gesamtüberlebens assoziiert (Abb. 4a, Tab. 6a).

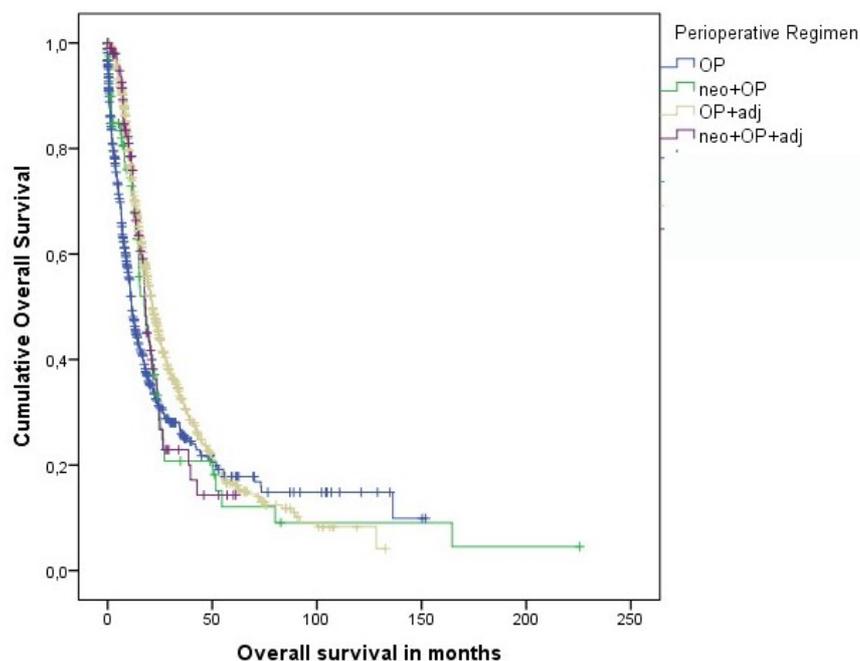
Patienten im klinischen Stadium IA-IIA zeigten eine verbesserte mittlere Gesamtüberlebensrate bei Patientin mit neo + OP (13,3 m vs. 23,7 m, HR 0,789, 95%CI 0,370-0,896, $p = 0,013$), OP + adj (13,3 m vs. 23,0 m, HR 0,749, 95%CI 0,537-0,802, $p = 0,003$) und neo + OP + adj (13,3 m vs. 24,0 m, HR 0,969, 95%CI 0,570-0,946, $p = 0,049$) im Vergleich zu Operation allein.

Patienten im klinischen Stadium IIB-III wiesen ebenfalls verbesserte mittlere Gesamtüberlebensraten auf im Vergleich zu einer alleinigen Operation. Neo + OP (10,0 m vs. 17,7 m, HR 0,764, 95%CI 0,460-0,843, $p = 0,041$), OP + adj (10,0 m vs. 18,4 m, HR 0,498, 95%CI 0,397-0,742, $p = 0,003$) und neo + OP + adj (10,0 m vs. 19,9 m, HR 0,498, 95%CI 0,355-0,797, $p = 0,011$). (Tab. 6a)

Patienten, die eine neo + OP erhielten, wiesen im Vergleich zu OP + adj, sowohl im klinischen Stadium IA-IIA als auch im Stadium IIB-III, keine verbesserte Gesamtüberlebensrate auf. Hingegen zeigten Patienten die eine neo + OP + adj im Vergleich zu einer Therapie mit neo + OP erhielten, eine verlängerte mittlere Gesamtüberlebensrate im klinischen Stadium IIB-III (17,7 m vs. 19,9 m, HR 0,876, 95%CI 0,516-0,987) als auch stadienübergreifend (17,8 m vs. 21,3 m, HR 0,829, 95%CI 0,622-0,987) auf.

In der Gesamtüberlebensrate für Patienten, die eine neoRCTX + OP im Vergleich zu neoCTX + OP erhielten, gab es keinen Unterschied (Tab. 6b).

Abbildung 4a: Perioperatives Therapieregime - Gesamtüberleben in klinische Studien IA-III ADT-Register



OP: operation; neoadj.: neoadjuvant; adj.: adjuvant

Tabelle 6a: Perioperative Therapiekohorten und Gesamtüberleben im ADT-Register

All patients				
Parameter	Median survival (months)	HR	95%CI	p univariate
OP alone	11.3			
neoadj. Therapy +OP	17.8	0.820	0.580-0.956	0.025
OP+adj. Therapy	18.2	0.767	0.598-0.769	0.019
neoadj. Therapy +OP+ adj. Therapy	21.3	0.710	0.511-0.949	0.012

Stage IA-IIA				
Parameter	Median survival (months)	HR	95%CI	p univariate
OP alone	13.3			
neoadj. Therapy +OP	23.7	0.789	0.370-0.896	0.013
OP+adj. Therapy	23.0	0.749	0.537-0.802	0.003
neoadj. Therapy +OP+ adj. Therapy	24.0	0.969	0.570-0.946	0.049

Stage IIB-III				
Parameter	Median survival (months)	HR	95%CI	p univariate
OP alone	10.0			
neoadj. Therapy +OP	17.7	0.764	0.460-0.843	0.041
OP+adj. Therapy	18.4	0.498	0.397-0.742	0.003
neoadj. Therapy +OP+ adj. Therapy	19.9	0.498	0.355-0.797	0.011

Tabelle 6b: Perioperative Therapiekohorten und Gesamtüberleben im ADT-Register

All patients					
Parameter	Condition	Median survival (months)	HR	95%CI	p univariate
Neoadj. Therapy	neoadj. Therapy	17.8			
	adj. Therapy	18.2	1.142	0.773-1.410	0.729
Adjuvant therapy	neoadj. Therapy and OP	17.8			
	Neoadj. Therapy and OP and adj. Therapy	21.3	0.829	0.622-0.987	0.048
Radiochemotherapy	Neoadj. Chemotherapy	18.3			
	Neoadj. Radiochemotherapy	17.8	1.125	0.837-1.595	0.702

Stage IA-IIA					
Parameter	Condition	Median survival (months)	HR	95%CI	p univariate
Neoadj. Therapy	neoadj. Therapy	23.7			
	adj. Therapy	23.0	1.219	0.719-2.398	0.519
Adjuvant therapy	neoadj. Therapy and OP	23.7			
	Neoadj. Therapy and OP and adj. Therapy	24.0	1.319	0.649-2.198	0.349
Radiochemotherapy	Neoadj. Chemotherapy	20.9			
	Neoadj. Radiochemotherapy	24.2	0.329	0.198-1.198	0.129

Stage IIB-III					
Parameter	Condition	Median survival (months)	HR	95%CI	p univariate
Neoadj. Therapy	neoadj. Therapy	17.7			
	adj. Therapy	18.4	1.139	0.759-1.398	0.748
Adjuvant therapy	neoadj. Therapy and OP	17.7			
	Neoadj. Therapy and OP and adj. Therapy	19.9	0.876	0.516-0.987	0.048
Radiochemotherapy	Neoadj. Chemotherapy	15.8			
	Neoadj. Radiochemotherapy	17.1	1.423	0.987-2.139	0.149

OP: operation; neoadj.: neoadjuvant; adj.: adjuvant

Auch im NCDB-Register waren die perioperativen Behandlungskohorten der Patienten mit OP allein, neo + OP, OP + adj und neo + OP + adj sowie neoRCTX + OP und neoCTX + OP hinsichtlich Alter, Geschlecht und Charlson Deyo-Komorbiditätsindex nicht ausgewogen. Ein 1:2-Prospensity-Score-basiertes Matching (neo + OP vs. OP allein und neo + OP vs. OP + adj) und ein 1:1-Prospensity-Score-basiertes Matching (neoRCTX + OP vs. neoCTX + OP) wurden vor Überlebensanalysen der perioperativen Behandlungskohorten durchgeführt.

Die OP allein war im Vergleich zu neo + OP (18,3 m vs. 26,4 m, HR 0,730, 95% CI 0,698-0,764, $p < 0,001$), OP + adj (18,3 m vs. 23,6 m, HR 0,817, 95% CI 0,792-0,843, $p < 0,001$) und neo + OP + adj (18,3 m gegenüber 35,4 m, HR 0,562, 95% CI 0,501-0,603, $p < 0,001$) mit einer Beeinträchtigung des Gesamtüberlebens assoziiert (Abb. 4b, Tab. 7a).

Im klinischen Stadium IA-IIA war neo + OP im Vergleich zu Patienten mit OP allein (20,7 m vs. 27,1 m, HR 0,805, 95% CI 0,759–0,853, $p < 0,001$) mit verbesserten medianen Gesamtüberlebensraten assoziiert, ebenso die Therapie mit neo + OP + adj (20,7 m gegenüber 36,6 m, HR 0,856, 95% CI 0,824-0,889, $p < 0,001$) (Abb. 5a).

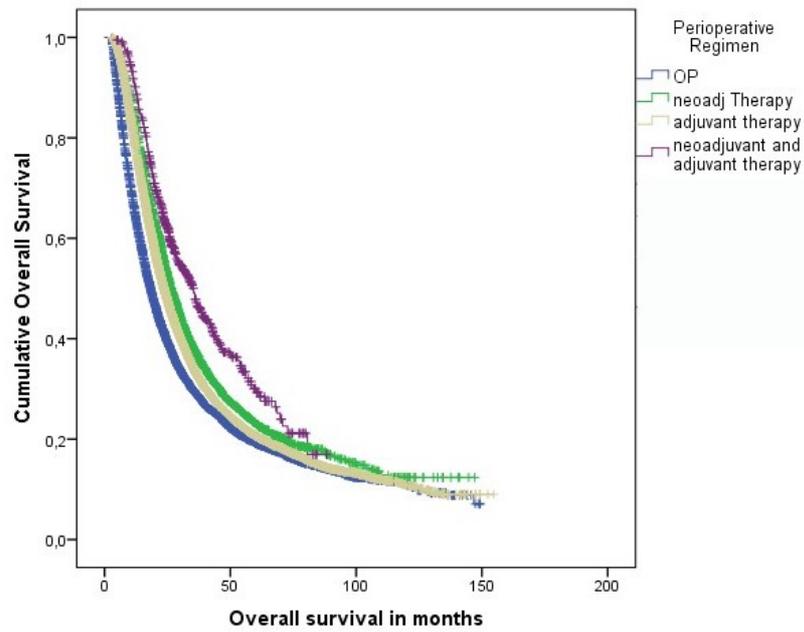
Die medianen Gesamtüberlebensraten waren, im Vergleich zur alleinigen Operation, auch für Patienten im klinischen Stadium IIB-III mit neo + OP (13,6 m vs. 25,8 m, HR 0,530, 95% CI 0,493-0,570, $p < 0,001$) und neo + OP + adj (13,6 m vs. 28,6 m, HR 0,464, 95% CI 0,388-0,555, $p < 0,001$) signifikant verbessert (Abb. 5b).

Im Vergleich zu OP + adj zeigten Patienten, die neo + OP erhielten, sowohl im klinischen Stadium IA-IIA (27,1 m vs. 25,3 m, HR 1,066, 95% CI 1,010-1,126, $p < 0,001$) als auch im IIB- III (25,8 m gegenüber 20,8 m, HR 1,305, 95% CI 1,225-1,390, $p < 0,001$) verbesserte mediane Gesamtüberlebensraten (Tab. 7b).

Neo + OP + adj war im Vergleich zu neo + OP sowohl für Stadium IA-IIA (27,1 m gegenüber 36,6 m, HR 0,716, 95% CI 0,614-0,836, $p < 0,001$) als auch für IIB-III (25,8 m vs. 28,6 m, HR 0,860, 95% CI 0,717-0,978, $p < 0,001$) für Patienten mit verbesserten Gesamtüberlebensraten verbunden.

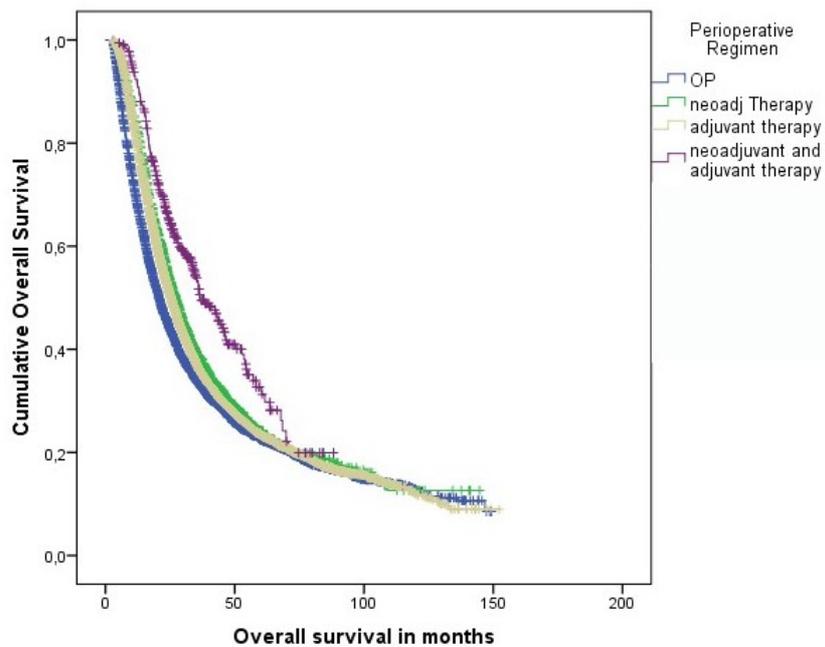
Es gab keinen Unterschied in der Gesamtüberlebensrate von Patienten, die eine neoRCTX + OP erhielten, im Vergleich zu einer Therapie mit neoCTX + OP (Tab. 7b).

Abbildung 4b: Perioperatives Therapieregime - Gesamtüberleben in klinische Studien IA-III
NCDB-Register



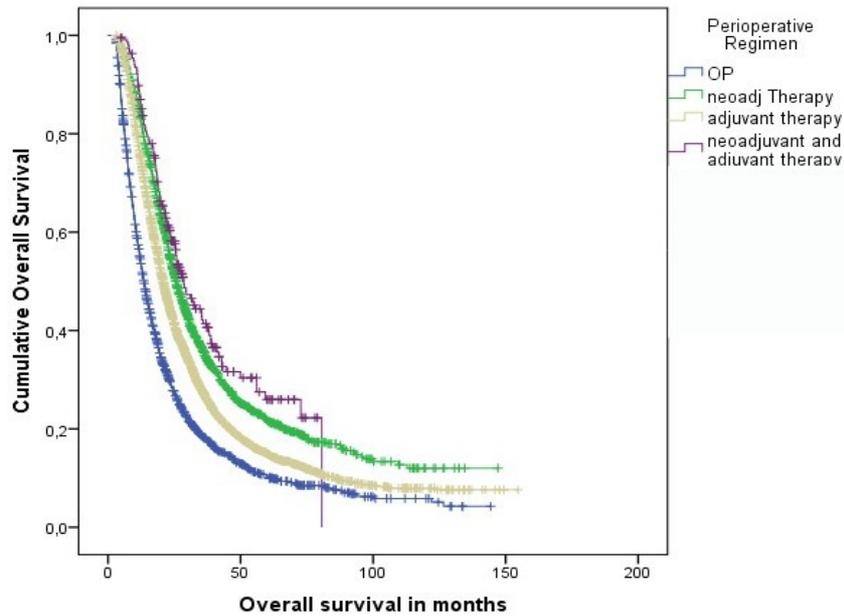
OP: operation; neoadj.: neoadjuvant; adj.: adjuvant

Abbildung 5a: Perioperatives Therapieregime - Gesamtüberleben in klinische Studien IA-IIA
NCDB-Register



OP: operation; neoadj.: neoadjuvant; adj.: adjuvant

Abbildung 5b: Perioperatives Therapieregime - Gesamtüberleben in klinische Stadien IIB-III NCDB-Register



OP: operation; neoadj.: neoadjuvant; adj.: adjuvant

Tabelle 7a: Perioperative Therapiekohorten und Gesamtüberleben im NCDB-Register

All patients				
Parameter	Median survival (months)	HR	95%CI	p univariate
OP alone	18.3			
neoadj. Therapy +OP	26.4	0.730	0.698-0.764	<0.001
OP+adj. Therapy	23.6	0.817	0.792-0.843	<0.001
neoadj. Therapy +OP+ adj. Therapy	35.4	0.562	0.501-0.630	<0.001

Stage IA-IIA				
Parameter	Median survival (months)	HR	95%CI	p univariate
OP alone	20.7			
neoadj. Therapy +OP	27.1	0.805	0.759-0.853	<0.001
OP+adj. Therapy	25.3	0.856	0.824-0.889	<0.001
neoadj. Therapy +OP+ adj. Therapy	36.6	0.579	0.499-0.672	<0.001

Stage IIB-III				
Parameter	Median survival (months)	HR	95%CI	p univariate
OP alone	13.6			
neoadj. Therapy +OP	25.8	0.530	0.493-0.570	<0.001
OP+adj. Therapy	20.8	0.672	0.636-0.711	<0.001
neoadj. Therapy +OP+ adj. Therapy	28.6	0.464	0.388-0.555	<0.001

Tabelle 7b: Perioperative Therapiekohorten und Gesamtüberleben im NCDB-Register

All patients

Parameter	Condition	Median survival			p univariate
		(months)	HR	95%CI	
Neoadj. Therapy	neoadj. Therapy	26.4		1.225-	<0.001
	adj. Therapy	23.6	1.305	1.390	
Adjuvant Therapy	neoadj. Therapy and OP	26.4		0.717-	<0.001
	Neoadj. Therapy and OP and adj. Therapy	35.4	0.860	1.031	
Radiochemotherapy	Neoadj. Chemotherapy	26.2		0.924-	0.730
	Neoadj. Radiochemotherapy	26.3	0.730	1.119	

Stage IA-IIA

Parameter	Condition	Median survival			p univariate
		(months)	HR	95%CI	
Neoadj. Therapy	neoadj. Therapy	27.1		1.010-	0.020
	adj. Therapy	25.3	1.066	1.126	
Adjuvant Therapy	neoadj. Therapy and OP	27.1		0.614-	<0.001
	Neoadj. Therapy and OP and adj. Therapy	36.6	0.716	0.836	
Radiochemotherapy	Neoadj. Chemotherapy	27.1		0.932-	0.392
	Neoadj. Radiochemotherapy	26.3	1.056	1.196	

Stage IIB-III

Parameter	Condition	Median survival			p univariate
		(months)	HR	95%CI	
Neoadj. Therapy	neoadj. Therapy	25.8		1.225-	<0.001
	adj. Therapy	20.8	1.305	1.390	
Adjuvant Therapy	neoadj. Therapy and OP	25.8		0.717-	0.013
	Neoadj. Therapy and OP and adj. Therapy	28.6	0.860	0.978	
Radiochemotherapy	Neoadj. Chemotherapy	25.1		0.827-	0.596
	Neoadj. Radiochemotherapy	26.1	0.960	1.115	

OP: operation; neoadj.: neoadjuvant; adj.: adjuvant

4. Diskussion

In Anbetracht der sehr eingeschränkten Prognose für PDAC-Patienten ist eine Weiterentwicklung der Therapiekonzepte unbedingt wünschenswert. Ein wichtiger Faktor ist dabei eine verlässliche empirische Basis.

In den letzten Jahren wurden eine Vielzahl nationaler Krebsregister eingerichtet, um eine Qualitätskontrolle onkologischer Behandlungskonzepte sicherzustellen und die Behandlungseffekte und -ergebnisse landesweit zu analysieren (100, 101).

Die Deutsche Arbeitsgruppe der Krebszentren (ADT) ist eine gemeinsame Organisation der Deutschen Krebszentren und vereint die regionalen Register im nationalen deutschen Krebsregister, das alle Patienten abdeckt, die aufgrund maligner Erkrankungen in Deutschland behandelt werden (94, 102).

Die US-amerikanische NCDB wird vom American College of Surgeons und der American Cancer Society gesponsert und ist eine Datenbank für klinische Onkologie, die aus Krankenhausregisterdaten stammt. Die NCDB erfasst 70% der neu diagnostizierten Krebsfälle in den USA (95, 96, 103). Diese beiden Register decken den Hauptteil der nationalen Fallzahlen der jeweiligen PDAC-Patienten ab und bieten groß angelegte Kohorten, um perioperative Behandlungskonzepte und -ergebnisse bei PDAC-Patienten im klinischen Stadium IA-III zu vergleichen.

Diese Register gewähren sehr wichtige Einblicke in die aktuelle Behandlungspraxis von Patienten mit PDAC. Neben der Bewertung von Standards für die klinische Praxis fungieren die Register auch als Plattformen zur Validierung von Behandlungseffekten, die in eng definierten Settings von klinischen Studien beobachtet wurden (101). Die nationalen Krebsregister stellen somit ideale Datenbanken dar, um die aktuellen Kontroversen über die perioperative Therapie bei PDAC zu untersuchen und Einblicke in die Behandlungsergebnisse zu erhalten, die über die Rahmenbedingungen klinischer Studien hinausgehen. Während nationale Register zunehmend für die Bewertung der Effekte einer PDAC-Behandlung auf nationaler Ebene verwendet werden, (100, 104) wurden bisher nur sehr wenige internationale Kreuzvalidierungsstudien durchgeführt (105, 106).

Die vorliegende Kreuzvalidierungsstudie perioperativer Therapiekonzepte zeigt im Vergleich der US-amerikanischen National Cancer Database (NCDB) und der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren (ADT), dass die Patientenauswahl und der Einsatz von multi-agent chemotherapy bei perioperativer Behandlung des PDAC in allen Registern weitgehend konsistent waren.

In beiden Registern zeigte sich ein Downstaging-Effekt der neoadjuvanten Therapie im T- und N-Stadium. Die neoadjuvante Therapie führte im Vergleich zur primären Operation bei Patienten im klinischen Stadium IA-IIA und IIB-III zu einem verlängerten Gesamtüberleben, während die neoadjuvante Radiochemotherapie (neoRCTX + OP) der neoadjuvanten Chemotherapie allein (neoCTX + OP) in beiden Registern nicht überlegen war.

Die Studie weist nach, dass eine neoadjuvante Therapie in Kombination mit einer adjuvanten Therapie (neo + OP + adj) im Vergleich zur alleinigen neoadjuvanten (neo + OP) oder adjuvanten Therapie (OP + adj) in beiden Stadien IA-IIA und IIB-III nach einem auf dem Propensity Score basierten Matching mit einer verbesserten Gesamtüberlebensrate verbunden ist.

Die neoadjuvante Therapie ist in den letzten Jahren zu einem wichtigen Bestandteil der perioperativen Therapie bei PDAC geworden (56, 59, 107).

Die Rationale für die neoadjuvante Therapie bei PDAC besteht darin, ein Downstaging des Tumors zu erreichen und die Resektabilität zu verbessern (108, 109).

In beiden nationalen Registern wurde eine Herabstufung des T- und N-Stadiums bestätigt. Bei Patienten des NCDB-Registers, die sich einer neoadjuvanten Therapie unterzogen, konnte im Vergleich zu einer primären Operation sogar eine höhere R0-Resektionsrate nachgewiesen werden. Ein stadienübergreifender Downstaging-Effekt der neoadjuvanten Therapie des PDAC wird durch einige größere Kohorten- und Registerstudien bestätigt (110, 111, 112). Abgesehen von einem Downstaging-Effekt ist die neoadjuvante Therapie in dieser Studie in beiden nationalen Registern mit einer günstigen Prognose sowohl bei Patienten mit klinischem Stadium IA-IIA als auch IIB-III-PDAC verbunden. Im Zusammenhang mit der neoadjuvanten Therapie konnten verbesserte Gesamtüberlebensraten nicht nur für grenzwertig resektable, sondern auch für resektable PDAC-Patienten demonstriert werden (59).

Eine aktuelle Metaanalyse von sechs randomisierten kontrollierten Studien zeigte nach neoadjuvanter Therapie eine günstige Prognose bei Patienten mit resektablem und grenzwertig resektablem PDAC im Vergleich zu einer primären Operation (113).

Watson et al. konnten durch eine Propensity-Score-basierte Matched-Pair-Analyse von PDAC-Patienten im klinischen Stadium 0-II aus der NCDB zeigen, dass eine neoadjuvante Therapie im Vergleich zu einer primären Operation mit einem verbesserten Gesamtüberleben verbunden ist (110).

Auch bei Patienten im Frühstadium eines PDAC konnte eine neoadjuvante Therapie - gefolgt von einer distalen Pankreatektomie - die Prognose der Patienten verbessern (114). Während die Hinweise auf die Vorteile einer neoadjuvanten Therapie zunehmen, müssen die idealen Behandlungsschemata der perioperativen Therapie noch festgelegt werden (59, 110). Es ist unklar, ob die neoadjuvante Therapie der adjuvanten Therapie überlegen ist oder ob eine Kombination aus neoadjuvanter und adjuvanter Therapie vorteilhafter ist als jede dieser Optionen alleine.

Diese Studie ist aktuell die erste vergleichende Registerstudie, die perioperative Therapien bei PDAC von Patienten im Stadium IA-III untersucht und analysiert hat. Die neoadjuvante Therapie war im Vergleich zur adjuvanten Therapie sowohl für das klinische Stadium IA-IIA als auch IIB-III bei PDAC im NCDB-Register mit einem verlängerten Gesamtüberleben verbunden (27,1 m gegenüber 25,3 m bzw. 25,8 m gegenüber 20,8 m). Darüber hinaus war die Kombination von neoadjuvanter und adjuvanter Therapie mit erheblich höheren Gesamtüberlebensraten verbunden als jede perioperative Behandlung alleine (IA-IIA: 36,6 m und IIB-III: 28,6 m).

Diese Ergebnisse konnten jedoch im ADT-Register nicht völlig bestätigt werden. Während eine Kombinationstherapie aus neoadjuvanter und adjuvanter Therapie im Stadium IIB-III des ADT-Registers mit einer höheren Gesamtüberlebensrate assoziiert ist, lässt sie sich im Stadium IA-IIA nicht nachweisen. Auch die Gesamtüberlebensrate der Patienten ist dort bei neoadjuvanter und adjuvanter Therapie für alle Stadien annähernd gleich.

Es ist möglich, dass die Analyse aufgrund der niedrigeren absoluten Patientenzahlen in den Gruppen der neoadjuvanten Therapie allein und insbesondere bei der kombinierten neoadjuvanten und adjuvanten Therapie unterpower war. Nur sehr wenige andere Studien haben sich mit der Thematik einer Kombinationstherapie von neoadjuvanter und adjuvanter Therapie bei PDAC befasst. Watson et al. führten eine Analyse von PDAC-Patienten im klinischen Stadium 0-II aus der NCDB durch und wiesen ein verbessertes Gesamtüberleben mit einer Kombination aus neoadjuvanter und adjuvanter Therapie im Vergleich zu einer alleinigen neoadjuvanten Therapie nach (110). Drake et al. fanden heraus, dass eine zusätzliche adjuvante Therapie besonders bei Patienten mit R1-Resektion von Vorteil ist (115).

Während eine neoadjuvante Therapie mit einem verlängerten Gesamtüberleben verbunden war, konnte in dieser Studie für beide Register kein Nutzen einer neoadjuvanten Radiochemotherapie gegenüber einer neoadjuvanten Chemotherapie allein nachgewiesen werden. Ungeachtet dessen, dass die Strahlentherapie in den USA häufig in neoadjuvante Behandlungskonzepte integriert und von der aktuellen NCCN-Richtlinie empfohlen wird, gehört sie in Deutschland nicht zur Standardtherapie (52). Hierzulande wird sogar von der Strahlentherapie im Rahmen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie bei PDAC durch die deutsche S3-Richtlinie zur Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs abgeraten (116). Zwar gibt es Hinweise auf einen möglichen Vorteil neoadjuvanter Chemotherapien mit bzw. ohne Radiochemotherapie, doch sind direkte Vergleiche einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit einer neoadjuvanten Chemotherapie bislang selten (59).

Trinh et al. bewertete die neoadjuvante Radiochemotherapie mit oder ohne systemische Chemotherapie bei resektablem und borderline resektablem PDAC, konnte aber keinen Unterschied im Gesamtüberleben feststellen (117). Eine Analyse der NCDB für den Zeitraum von 2004 bis 2013 zeigte im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie ebenfalls keinen Unterschied im Gesamtüberleben für Patienten mit reseziertem PDAC, die sich einer neoadjuvanten Radiochemotherapie unterzogen (109).

Die Patientenauswahl für verschiedene perioperative Behandlungskonzepte ist bei der ADT und der NCDB ähnlich. Patienten, die für eine neoadjuvante Therapie ausgewählt wurden, waren in beiden Registern jünger als diejenigen, die eine adjuvante Therapie oder Operation allein erhielten. Im NCDB-Register war die Wahrscheinlichkeit, mehrfacher Komorbidität bei Patienten, die eine OP allein erhielten, höher als bei Patienten, die eine perioperative Behandlung erhielten. Diese klinische Praxis spiegelt sowohl die Empfehlungen des US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zum Pankreas-Adenokarzinom wider als auch die der deutschen S3-Richtlinie zur Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs. (52, 116). Beide empfehlen, die perioperative Therapie bei älteren oder multimorbiden PDAC-Patienten bei Bedarf zu deeskalieren oder zu vermeiden. Während im NCDB-Register 16,3% der Patienten eine neoadjuvante Behandlung erhielten, waren es im ADT-Register nur 13,7%.

Auch die Gesamtzahl der Patienten in der Studie mit neo + OP oder neo + OP + adj für Stadium IA-III ist im ADT-Register (n = 192) im Vergleich zur NCDB (n = 4 749) geringer. Dieser Unterschied basiert mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den abweichenden Empfehlungen der nationalen Behandlungsrichtlinien.

Während die neoadjuvante Therapie bereits 2014 von der US-amerikanischen NCCN-Richtlinie für PDAC bei ausgewählten Patienten mit grenzwertig resektablem PDAC empfohlen wurde, wird sie derzeit sogar als Option bei resektablen PDAC-Patienten mit hohem Risiko angesehen und im Rahmen klinischer Studien empfohlen (55, 118).

Die deutsche S3-Richtlinie zur Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs empfiehlt eine eingeschränktere Anwendung der neoadjuvanten Therapie (116).

Während eine neoadjuvante Therapie bei PDAC-Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung in Betracht gezogen werden kann, wird sie bei resektablen Patienten außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen. Infolgedessen wird die neoadjuvante Therapie in Deutschland nicht routinemäßig durchgeführt, und so bleibt die Zahl der PDAC-Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhalten haben und im ADT-Register eingetragen sind, im Vergleich zur NCDB niedriger. Trotz dieser Unterschiede blieb die Verwendung der multi-agent chemotherapy in beiden Registern ähnlich. Aussagen über die perioperativ verwendeten Chemotherapeutika fehlten im NCDB Register und lagen für das ADT-Register nur unvollständig vor. Dennoch liefern beide Register Daten zur Verwendung von single- und multi-agent chemotherapy. Während die Mehrheit der Patienten, die sich einer adjuvanten Therapie unterzogen, eine single-agent chemotherapy erhielten, erhielten die meisten Patienten mit entweder neoadjuvanter oder kombinierter neoadjuvanter und adjuvanter Therapie eine multi-agent chemotherapy. Trotz der Tatsache, dass die neoadjuvante Therapie in Deutschland bisher nicht als standardisiertes Behandlungsregime angewendet wird wie in den USA, bleiben die Patientenauswahl und die Wahl der single- und multi-agent chemotherapy in beiden Registern konsistent.

5. Zusammenfassung

Mit dieser Arbeit wurde die erste Kreuzvalidierungsstudie des NCDB- und des ADT-Registers zu perioperativen Behandlungskonzepten bei PDAC durchgeführt und ihre Ergebnisse bewertet. Obwohl die neoadjuvante Therapie in Deutschland anders als in den USA noch nicht routinemäßig eingesetzt wird, basieren beide Register auf einer vergleichbaren Patientenauswahl und übereinstimmenden Behandlungskonzepten. Basierend auf den analysierten Daten des NCDB-Registers konnte eine verlängerte Gesamtüberlebensrate bei neoadjuvanter Therapie im Vergleich zur adjuvanten Therapie, sowohl im Stadium IA-IIA als auch im Stadium IIB-III, bei PDAC nachgewiesen werden. Ebenso ist eine Kombination aus neoadjuvanter und adjuvanter Therapie im Vergleich zur alleinigen neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie in beiden Stadien IA-IIA und IIB-III mit einer verbesserten Prognose assoziiert.

Auch wenn sich diese Ergebnisse im ADT-Register nicht in Gänze bestätigen, lassen sich aus dieser Studie dennoch Hinweise auf die Überlegenheit der neoadjuvanten Therapie bei PDAC ableiten und stärken deren Bedeutung.

Ein Vorteil der neoadjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie ließ sich aus beiden Registern hingegen nicht nachweisen.

Weitere randomisiert kontrollierte Studien werden in der Zukunft notwendig sein, um das optimale Chemotherapie-Regime für perioperative Therapiekonzepte zu bestimmen.

6. Literaturverzeichnis

1. Beglinger C, Oertli D: Anatomie und Physiologie des Pankreas. In: Schumpelick V, Siewert JR, Rothmund M, (Hrsg.): Praxis der Viszeralchirurgie: Gastroenterologische Chirurgie. 2. Aufl., 681–687, Springer, Berlin, Heidelberg, 2006
2. Schünke M, Schulte E, Schumacher U: PROMETHEUS LernAtlas der Anatomie: Innere Organe. 3. Aufl., 30-35, 252-253, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2012
3. Da Silva Xavier G: The Cells of the Islets of Langerhans. *Journal of Clinical Medicine* 7: 1-17; 2018
4. Liggitt D, Dintzis SM: Comparative Anatomy and Histology. In: Treuting PM, Dintzis SM, Montine KS, (Hrsg.): 14 - Pancreas, 2. Aufl., 241–450, Academic Press, San Diego, 2017
5. Skandalakis LJ, Rowe JS, Gray SW, Skandalakis JE: Surgical embryology and anatomy of the pancreas. *Surg Clin North Am* 73: 661–697; 1993
6. Delhaye M, Engelholm L, Cremer M: Pancreas divisum: congenital anatomic variant or anomaly? Contribution of endoscopic retrograde dorsal pancreatography. *Gastroenterology* 89: 951–958; 1985
7. Bülow R, Simon P, Thiel R, Thamm P, Messner P, Lerch MM, u. a.: Anatomic variants of the pancreatic duct and their clinical relevance: an MR-guided study in the general population. *European Radiology* 24: 3142–3149; 2014
8. Borghei P, Sokhandon F, Shirkhoda A, Morgan DE: Anomalies, Anatomic Variants, and Sources of Diagnostic Pitfalls in Pancreatic Imaging. *Radiology* 266: 28–36; 2013
9. Kleeff J, Korc M, Apte M, La Vecchia C, Johnson CD, Biankin AV, u. a.: Pancreatic cancer. *Nature Reviews Disease Primers* 2: 1–22; 2016
10. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, u. a.: The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 76: 182–188; 2020
11. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND: WHO classification of tumours of the digestive system: WHO Classification of Tumours. *International Agency for Research on Cancer* 4: 279-334; 2010
12. Ormanns S, Esposito I, Siveke JT, Kirchner T, Neumann J: Pathologie und Molekularpathologie des Pankreaskarzinoms. *Trillium Krebsmedizin* 23: 110-115; 2014
13. Wood LD, Hruban RH: Pathology and Molecular Genetics of Pancreatic Neoplasms: *The Cancer Journal* 18: 492–501; 2012

14. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, u. a.: The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more „personalized“ approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 67: 93–99; 2017
15. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS: Pancreatic cancer - A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol* 24: 4846–4861; 2018
16. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Waldeyer-Sauerland M, Waldmann A, Christ M, Folkerts J u.a.: Krebs in Deutschland für 2015/2016. In: Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg): *Bauchspeicheldrüsenkrebs*. 12. Ausg., 52-55, Berlin, 2019
17. Amundadottir LT: Pancreatic Cancer Genetics. *Int J Biol Sci*. 12: 314–325; 2016
18. Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, Klein AP, Erdek MA, Fishman EK, u. a.: Recent progress in pancreatic cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 63: 318–348; 2013
19. Lüttges J, Stigge C, Pacena M, Klöppel G: Rare ductal adenocarcinoma of the pancreas in patients younger than age 40 years. *ACS Journals* 100: 173-182; 2003
20. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Global Cancer Observatory: <https://gco.iarc.fr/> (Tag des Zugriffs: 18.12.2020)
21. Wong MCS, Jiang JY, Liang M, Fang Y, Yeung MS, Sung JY: Global temporal patterns of pancreatic cancer and association with socioeconomic development. *Scientific Reports* 7: 1-9; 2017
22. Saad AM, Turk T, Al-Husseini MJ, Abdel-Rahman O: Trends in pancreatic adenocarcinoma incidence and mortality in the United States in the last four decades; a SEER-based study. *BMC Cancer* 18: 2-10; 2018
23. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM: Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 74: 2913–2921; 2014
24. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2020. *CA A Cancer J Clin* 70: 7–30; 2020
25. Klaiber U, Leonhardt C-S, Strobel O, Tjaden C, Hackert T, Neoptolemos JP: Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg* 403: 917–932; 2018
26. Hackert T, Ulrich A, Büchler MW: Can Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer Increase the Pool of Patients Eligible for Pancreaticoduodenectomy? *Advances in Surgery* 51: 1–10; 2017
27. Beger H.G., Rau B, Gansauge F, Leder G, Schwarz M, Poch B: Pancreatic Cancer – Low Survival Rates. *Deutsches Ärzteblatt* 105: 255-265; 2008

28. Okusaka T, Okada S, Ueno H, Ikeda M, Shimada K, Yamamoto J, u. a.: Abdominal Pain in Patients with Resectable Pancreatic Cancer with Reference to Clinicopathologic Findings. *Pancreas* 22: 279–284; 2001
29. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M: Pancreatic cancer. *The Lancet* 378: 607–620; 2011
30. Sinha R, Gardner T, Padala K, Greenaway JR, Joy D: Double-Duct Sign in the Clinical Context. *Pancreas* 44: 967–970; 2015
31. Lee ES, Lee JM: Imaging diagnosis of pancreatic cancer: A state-of-the-art review. *World J Gastroenterol* 20: 7864–7877; 2014
32. Okano K, Suzuki Y: Strategies for early detection of resectable pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology* 20: 11230–11240; 2014
33. Kinney T: Evidence-based imaging of pancreatic malignancies. *Surg Clin North Am* 90: 235–249, 2010
34. Scarà S, Bottoni P, Scatena R: CA 19-9: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol* 867: 247–260; 2015
35. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC: Pretreatment Assessment of Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Expert Consensus Statement. *Ann Surg Oncol* 16: 1727-1733; 2009
36. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, u. a.: Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 155: 977–988; 2014
37. Klaiber U, Hackert T: Conversion Surgery for Pancreatic Cancer—The Impact of Neoadjuvant Treatment. *Front Oncol* 9: 1-5; 2020
38. Welsch T, Büchler M, Schmidt J. Chirurgie des Pankreaskarzinoms: *Z Gastroenterol* 46: 1393–1403; 2008
39. Hüttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Büchler MW, u. a.: Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2; 2016
40. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Gluth A, Bergmann F, Strobel O, u. a.: Pancreatic Cancer Surgery in the New Millennium: Better Prediction of Outcome. *Annals of Surgery* 254: 311–319; 2011
41. Bengtsson A, Andersson R, Ansari D: The actual 5-year survivors of pancreatic ductal adenocarcinoma based on real-world data. *Sci Rep* 10: 16425; 2020
42. Picozzi VJ, Oh SY, Edwards A, Mandelson MT, Dorer R, Rocha FG, u. a.: Five-Year Actual Overall Survival in Resected Pancreatic Cancer: A Contemporary Single-Institution Experience from a Multidisciplinary Perspective. *Ann Surg Oncol* 24: 1722–1730; 2017

43. Matoi F, Unno M: Adjuvant and neoadjuvant treatment for pancreatic adenocarcinoma. *Japanese journal of clinical oncology* 50: 483-489; 2020
44. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, u. a.: Adjuvant chemotherapy with Gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 310: 1473–1481; 2013
45. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, u. a.: Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs Gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 304: 1073–1081; 2010
46. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, u. a.: Comparison of adjuvant Gemcitabine and Capecitabine with Gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet* 389: 1011–1024; 2017
47. Sinn M, Bahra M, Liersch T, Gellert K, Messmann H, Bechstein W, u. a.: CONKO-005: Adjuvant Chemotherapy with Gemcitabine Plus Erlotinib Versus Gemcitabine Alone in Patients After R0 Resection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial. *JCO* 35: 3330–3337; 2017
48. Tempero MA, Reni M, Riess H, Pelzer U, O'Reilly EM, Winter JM, u. a.: APACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus Gemcitabine (nab-P/G) vs Gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *JCO* 37: 4000; 2019
49. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, u. a.: Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med* 369: 1691–1703; 2013
50. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, u. a.: Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 35: 2324–2328; 2017
51. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J-L, u. a. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 379: 2395–2406; 2018
52. Tempero MA, Malafa MP, Chiorean EG, Czito B, Scaife C, Narang AK, u. a.: NCCN Guidelines Insights: Pancreatic Adenocarcinoma, Version 1.2019: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 17: 202–210; 2019
53. Ecker BL, McMillan MT, Datta J, Lee MK, Karakousis GC, Vollmer CM, u. a.: Adjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy in the management of patients with surgically resected duodenal adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Cancer* 123: 967–976; 2017
54. Twombly R: Adjuvant Chemoradiation for Pancreatic Cancer: Few Good Data, Much Debate. *J Natl Cancer Inst*. 100: 1670–1671; 2008

55. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, u. a.: Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 26: 56–68; 2015
56. Scheufele F, Friess H: Neoadjuvante Therapie beim primär resektablen und Borderline-resektablen Pankreaskarzinom. *Chirurg* 91: 391–395; 2020
57. Katz MHG, Shi Q, Ahmad SA, Herman JM, Marsh R de W, Collisson E, u. a.: Preoperative Modified FOLFIRINOX Treatment Followed by Capecitabine-Based Chemoradiation for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101. *JAMA Surg.* 151: 161137; 2016
58. Merkow RP, Bilimoria KY, Tomlinson JS, Paruch JL, Fleming JB, Talamonti MS, u. a.: Postoperative complications reduce adjuvant chemotherapy use in resectable pancreatic cancer. *Ann Surg.* 260: 372–377; 2014
59. Müller PC, Frey MC, Ruzza CM, Nickel F, Jost C, Gwerder C, u. a.: Neoadjuvant Chemotherapy in Pancreatic Cancer: An Appraisal of the Current High-Level Evidence. *PHA* 106: 143–153; 2020
60. Crane CH, Varadhachary G, Wolff RA, Pisters PWT, Evans DB: The argument for pre-operative chemoradiation for localized, radiographically resectable pancreatic cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 20: 365–382; 2006
61. Springfield C, Hackert T, Jäger D, Büchler MW, Neoptolemos JP: Neoadjuvante und adjuvante Therapie beim Pankreaskarzinom. *Der Chirurg* 91: 636-641; 2020
62. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, Marti L, Bechstein W-O, Bruns C, u. a.: Neoadjuvant chemoradiation therapy with Gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer. *Strahlenther Onkol.* 191: 7–16; 2015
63. Casadei R, Di Marco M, Ricci C, Santini D, Serra C, Calculli L, u. a.: Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery Versus Surgery Alone in Resectable Pancreatic Cancer: A Single-Center Prospective, Randomized, Controlled Trial Which Failed to Achieve Accrual Targets. *J Gastrointest Surg.* 19: 1802–1812; 2015
64. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, Bonsing BA, u. a.: Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *JCO* 38: 1763–1773; 2020
65. Reni M, Balzano G, Zanon S, Zerbi A, Rimassa L, Castoldi R u. a: Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 3: 413-423; 2018
66. Labori KJ, Lassen K, Hoem D, Grønbech JE, Søreide JA, Mortensen K, u. a.: Neoadjuvant chemotherapy versus surgery first for resectable pancreatic cancer: (Norwegian Pancreatic Cancer Trial - 1 (NorPACT-1)) – study protocol for a national multicentre randomized controlled trial. *BMC Surgery* 17: 94; 2017

67. Schwarz L, Vernerey D, Bachet J-B, Tuech J-J, Portales F, Michel P, u. a.: Resectable pancreatic adenocarcinoma neo-adjuvant FOLF(IRIN)OX-based chemotherapy - a multicenter, non-comparative, randomized, phase II trial (PANACHE01-PRODIGE48 study). *BMC Cancer* 18: 762; 2018
68. Schwarz L, Vernerey D, Bachet J-B, Tuech J-J, Portales F, Michel P, u. a.: Correction to: Resectable pancreatic adenocarcinoma neo-adjuvant FOLF(IRIN)OX-based chemotherapy - a multicenter, non-comparative, randomized, phase II trial (PANACHE01-PRODIGE48 study). *BMC Cancer* 20: 168; 2020
69. Ettrich Tj, Berger Aw, Perkhofer L, Daum S, König, Dickhut A, u. a.: Neoadjuvant plus adjuvant or only adjuvant nab-paclitaxel plus Gemcitabine for resectable pancreatic cancer - the NEONAX trial (AIO-PAK-0313), a prospective, randomized, controlled, phase II study of the AIO pancreatic cancer group. *BMC cancer* 18: 1298; 2018
70. Uhl W, Ettrich TJ, Reinacher-Schick AC, Algül H, Friess H, Kornmann M, u. a.: NEONAX trial: Neoadjuvant plus adjuvant or only adjuvant nab-paclitaxel plus Gemcitabine for resectable pancreatic cancer, a phase II study of the AIO pancreatic cancer group (AIO-PAK-0313)—Safety interim analysis. *JCO* 37: 4128; 2019
71. Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, Jiang W, Yeap BY, Drapek LC, u. a.: Total Neoadjuvant Therapy with FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 4: 963-969; 2018
72. Jang J-Y, Han Y, Lee H, Kim S-W, Kwon W, Lee K-H, u. a.: Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation with Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients with Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. *Annals of Surgery* 268: 215–222; 2018
73. Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, Satoi S, Matsumoto I, Aosasa S, u. a.: Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with Gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05). *JJCO* 49: 190–194; 2019
74. Ghaneh P, Palmer DH, Cicconi S, Halloran C, Psarelli EE, Rawcliffe CL, u. a.: ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant Gemcitabine plus Capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *JCO* 38: 4505; 2020
75. Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Schneider L, Michalski CW, Springfield C, u. a.: Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy with Folfirinox Results in Resectability in 60% of the Patients. *Ann Surgery* 264: 457–463; 2016
76. Gemenetzi G, Groot VP, Blair AB, Laheru DA, Zheng L, Narang AK, u. a.: Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection: *Annals of Surgery* 270: 340–347; 2019
77. Michelakos T, Pergolini I, Castillo CF, Honselmann KC, Cai L, Deshpande V, u. a.: Predictors of Resectability and Survival in Patients with Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer who Underwent Neoadjuvant Treatment With FOLFIRINOX: *Annals of Surgery* 269: 733–740; 2019

78. Kunzmann V, Algül H, Goekkurt E, Siegler GM, Martens UM, Waldschmidt D, u. a.: Conversion rate in locally advanced pancreatic cancer (LAPC) after nab-paclitaxel/Gemcitabine- or FOLFIRINOX-based induction chemotherapy (NEOLAP): Final results of a multicenter randomised phase II AIO trial. *Annals of Oncology* 30: 253-324; 2019
79. Choi JG, Nipp RD, Tramontano A, Ali A, Zhan T, Pandharipande P, u. a.: Neoadjuvant FOLFIRINOX for Patients with Borderline Resectable or Locally Advanced Pancreatic Cancer: Results of a Decision Analysis. *The Oncologist* 24: 945–954; 2019
80. Janssen Q, Buettner S, Suker M, Margonis GA, Paniccia A, El-Rayes BF, u. a.: Neoadjuvant FOLFIRINOX in patients with (borderline) resectable pancreatic cancer: A systematic review and patient-level meta-analysis. *JCO* 36: 782-794; 2018
81. Loehrer PJ, Powell ME, Cardenes HR, Wagner L, Brell JM, Ramanathan RK, u. a.: A randomized phase III study of Gemcitabine in combination with radiation therapy versus Gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201. *JCO* 26: 4506; 2008
82. Hammel P, Huguet F, van Laethem J-L, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, u. a.: Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine with or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315: 1844–1853; 2016
83. Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Mukherjee S, Crane CH, u. a.: Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *JCO* 34: 2654–2668; 2016
84. Wagner M, Antunes C, Pietrasz D, Cassinotto C, Zappa M, Sa Cunha A, u. a.: CT evaluation after neoadjuvant FOLFIRINOX chemotherapy for borderline and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol.* 27: 3104–3116; 2017
85. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, Ryan DP, Deshpande V, McDonnell EI, u. a. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Annals of Surgery* 261: 12–17; 2015
86. Chang Jc, Kundranda M: Novel Diagnostic and Predictive Biomarkers in Pancreatic Adenocarcinoma. *Int J Mol Sci.* 18: 667; 2017
87. Vernerey D, Huguet F, Vienot A, Goldstein D, Paget-Bailly S, Van Laethem J-L, u. a.: Prognostic nomogram and score to predict overall survival in locally advanced untreated pancreatic cancer (PROLAP). *British Journal of Cancer* 115: 281–289; 2016
88. Naumann P, Habermehl D, Welzel T, Debus J, Combs SE: Outcome after neoadjuvant chemoradiation and correlation with nutritional status in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Strahlenther Onkol.* 189: 745–752; 2013
89. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, u. a.: Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 34: 2541–2556; 2016

90. Alagappan M, Pollom EL, von Eyben R, Kozak MM, Aggarwal S, Poultides GA, u. a.: Albumin and Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Predict Survival in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma Treated With SBRT: *American Journal of Clinical Oncology* 41: 224-247; 2018
91. Klaiber U, Schnaidt ES, Hinz U, Gaida MM, Heger U, Hank T, u. a.: Prognostic Factors of Survival After Neoadjuvant Treatment and Resection for Initially Unresectable Pancreatic Cancer. *Annals of Surgery* 273: 154-162; 2021
92. Pyo J-S, Kim NY, Son BK, Chung KH: Prognostic Implication of pN Stage Subdivision Using Metastatic Lymph Node Ratio in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Int J Surg Pathol.* 28: 245–251; 2020
93. Bhatti I, Peacock O, Awan AK, Semeraro D, Larvin M, Hall RI: Lymph Node Ratio Versus Number of Affected Lymph Nodes as Predictors of Survival for Resected Pancreatic Adenocarcinoma. *World J Surg.* 34: 768–775; 2010
94. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren: https://www.adt-netzwerk.de/krebsregistrierung/klinische_krebsregister/klinisches_krebsregister/ (Tag des Zugriffs: 7.12.2020)
95. Boffa DJ, Rosen JE, Mallin K, Loomis A, Gay G, Palis B, u. a.: Using the National Cancer Database for Outcomes Research: A Review. *JAMA Oncol.* 3: 1722-1728; 2017
96. Raval MV, Bilimoria KY, Stewart AK, Bentrem DJ, Ko CY: Using the NCDB for cancer care improvement: An introduction to available quality assessment tools. *J Surg Oncol.* 99: 488–490; 2009
97. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, u. a.: CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International Journal of Surgery* 10: 28–55; 2012
98. Azam F, Latif MF, Farooq A, Tirmazy SH, AlSharani S, Bashir S, Bukhari N: Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case Rep Oncol.* 12: 728-736; 2019
99. Southern DA, Quan H, Ghali WA: Comparison of the Elixhauser and Charlson/Deyo Methods of Comorbidity Measurement in Administrative Data. *Medical Care* 42: 355–360; 2004
100. van Rijssen LB, Koerkamp BG, Zwart MJ, Bonsing BA, Bosscha K, van Dam RM, u. a. Nationwide prospective audit of pancreatic surgery: design, accuracy, and outcomes of the Dutch Pancreatic Cancer Audit. *HPB* 19: 919–926; 2017
101. Wellner UF, Klinger C, Lehmann K, Buhr H, Neugebauer E, Keck T: The pancreatic surgery registry (StuDoQ|Pancreas) of the German Society for General and Visceral Surgery (DGAV) – presentation and systematic quality evaluation. *BMC Trials* 18: 163; 2017

102. Teufel A, Gerken M, Fürst A, Ebert M, Hohenthanner I, Klinkhammer-Schalke M: Benefit of adjuvant chemotherapy in high-risk colon cancer: A 17-year population-based analysis of 6131 patients with Union for International Cancer Control stage II T4N0M0 colon cancer. *European Journal of Cancer* 137: 148–160; 2020
103. Molina G, Clancy TE, Tsai TC, Lam M, Wang J: Racial Disparity in Pancreatoduodenectomy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncology* 28: 1088-1096; 2021
104. Bolm L, Petrova E, Woehrmann L, Werner J, Uhl W, Nuessler N, u. a.: The impact of preoperative biliary stenting in pancreatic cancer: A case-matched study from the German nationwide pancreatic surgery registry (DGAV StuDoQ|Pancreas). *Pancreatology* 19: 985–993; 2019
105. Mackay TM, Gleeson EM, Wellner UF, Williamsson C, Busch OR, Groot Koerkamp B, u. a.: Transatlantic registries of pancreatic surgery in the United States of America, Germany, the Netherlands, and Sweden: Comparing design, variables, patients, treatment strategies, and outcomes. *Surgery* 169: 396-402; 2020
106. Mackay TM, Wellner UF, van Rijssen LB, Stoop TF, Busch OR, Groot Koerkamp B, u. a. Variation in pancreatoduodenectomy as delivered in two national audits. *Br J Surg.* 106: 747–755; 2019
107. Barugola G, Partelli S, Crippa S, Capelli P, D’Onofrio M, Pederzoli P, u. a.: Outcomes after resection of locally advanced or borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant therapy. *The American Journal of Surgery* 203: 132–139; 2012
108. Suraci C, Young K, Dove J, Shabahang M, Blansfield J: Predicting Positive Margins in Pancreatic Head Adenocarcinoma After Neoadjuvant Therapy: Investigating Disparities in Quality Care Using the National Cancer Database. *Annals of Surgical Oncology* 28: 1595-1601; 2020
109. Shridhar R, Takahashi C, Huston J, Meredith KL. Neoadjuvant therapy and pancreatic cancer: a national cancer database analysis. *Journal of Gastrointestinal Oncology* 10: 664-673; 2010
110. Watson MD, Thompson KJ, Musselwhite LW, Hwang JJ, Baker EH, Martinie JB, u. a.: The treatment sequence may matter in patients undergoing pancreatoduodenectomy for early stage pancreatic cancer in the era of modern chemotherapy. *Am J Surg.* 222: 159-166; 2020
111. Sell NM, Lee GC, Fernández-Del Castillo C, Ferrone CR, Warshaw AL, Hong TS, u. a.: Evaluation of Pathologic Response on Overall Survival After Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas* 49: 897–903; 2020
112. Vega EA, Kutlu OC, Salehi O, James D, Alarcon SV, Herrick B, u. a. Preoperative Chemotherapy for Pancreatic Cancer Improves Survival and R0 Rate Even in Early Stage I. *J Gastrointest Surg.* 24: 2409–2415; 2020
113. Cloyd JM, Heh V, Pawlik TM, Ejaz A, Dillhoff M, Tsung A, u. a.: Neoadjuvant Therapy for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med.* 9: 1129; 2020

114. Nassour I, Adam MA, Kowalsky S, Al Masri S, Bahary N, Singhi AD, u. a.: Neoadjuvant therapy versus upfront surgery for early-stage left-sided pancreatic adenocarcinoma: A propensity-matched analysis from a national cohort of distal pancreatectomies. *J Surg Oncol.* 123: 245-251; 2021
115. Drake JA, Stiles ZE, Behrman SW, Glazer ES, Deneve JL, Somer BG, u. a.: The utilization and impact of adjuvant therapy following neoadjuvant therapy and resection of pancreatic adenocarcinoma: does more really matter? *HPB* 22: 1530–1541; 2020
116. Seufferlein T, Porzner M, Becker T, Budach V, Ceyhan G, Esposito I, u. a.: S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. *Z Gastroenterol.* 51: 1395–1440; 2013
117. Trinh KV, Fischer DA, Gardner TB, Smith KD: Outcomes of Neoadjuvant Chemoradiation with and Without Systemic Chemotherapy in Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma. *Front Oncol.* 10: 1461; 2020
118. Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW, Benson AB, Casper ES, Chiorean EG, u. a.: Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2014. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 12: 1083–1093; 2014

7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnisverzeichnis

7.1 Tabellen

TABELLE 1A: BASISPARAMETER UND KLINISCHE STADIEN IM ADT-REGISTER.....	25
TABELLE 2A: KLINISCHE STADIEN UND PERIOPERATIVE THERAPIEKOHORTEN IM ADT-REGISTER	25
TABELLE 1B: BASISPARAMETER UND KLINISCHE STADIEN IM NCDB-REGISTER	27
TABELLE 2B: KLINISCHE STADIEN UND PERIOPERATIVE THERAPIEKOHORTEN IM NCDB-REGISTER	27
TABELLE 3A: BASISPARAMETER UND PERIOPERATIVE THERAPIEKOHORTEN IM ADT-REGISTER.....	28
TABELLE 3B: BASISPARAMETER UND NEOADJUVANTE THERAPIEKOHORTEN IM ADT-REGISTER	28
TABELLE 3C: BASISPARAMETER UND PERIOPERATIVE THERAPIEKOHORTEN IM NCDB-REGISTER.....	29
TABELLE 3D: BASISPARAMETER UND NEOADJUVANTE THERAPIEKOHORTEN IM NCDB-REGISTER.....	29
TABELLE 4A: NEOADJUVANTE THERAPIEN UND HISTOPATHOLOGISCHE PARAMETER IM ADT-REGISTER.....	31
TABELLE 4B: NEOADJUVANTE THERAPIEN UND HISTOPATHOLOGISCHE PARAMETER IM NCDB-REGISTER	31
TABELLE 5A: PERIOPERATIVE THERAPIEN UND CHEMOTHERAPIEREGIME IM ADT-REGISTER.....	33
TABELLE 5B: PERIOPERATIVE THERAPIEN UND CHEMOTHERAPIEREGIME IM NCDB-REGISTER.....	33
TABELLE 6A: PERIOPERATIVE THERAPIEKOHORTEN UND GESAMTÜBERLEBEN IM ADT-REGISTER	35
TABELLE 6B: PERIOPERATIVE THERAPIEKOHORTEN UND GESAMTÜBERLEBEN IM ADT-REGISTER.....	36
TABELLE 7A: PERIOPERATIVE THERAPIEKOHORTEN UND GESAMTÜBERLEBEN IM NCDB-REGISTER.....	39
TABELLE 7B: PERIOPERATIVE THERAPIEKOHORTEN UND GESAMTÜBERLEBEN IM NCDB-REGISTER.....	40

7.2 Abbildungen

ABBILDUNG 1: ANATOMIE DES PANKREAS	1
ABBILDUNG 2: TNM-KLASSIFIKATION DES PANKREASKARZINOMS	21
ABBILDUNG 3A: FLUSSDIAGRAMM - PATIENTENAUSWAHL IM ADT-REGISTER	23
ABBILDUNG 3B: FLUSSDIAGRAMM - PATIENTENAUSWAHL IM NCDB-REGISTER.....	24
ABBILDUNG 4A: PERIOPERATIVES THERAPIEREGIME - GESAMTÜBERLEBEN IN KLINISCHE STADIEN IA-III ADT-REGISTER	35
ABBILDUNG 4B: PERIOPERATIVES THERAPIEREGIME - GESAMTÜBERLEBEN IN KLINISCHE STADIEN IA-III NCDB-REGISTER	38
ABBILDUNG 5A: PERIOPERATIVES THERAPIEREGIME - GESAMTÜBERLEBEN IN KLINISCHE STADIEN IA-IIA NCDB-REGISTER	38
ABBILDUNG 5B: PERIOPERATIVES THERAPIEREGIME - GESAMTÜBERLEBEN IN KLINISCHE STADIEN IIB-III NCDB-REGISTER	39

8. Anhang

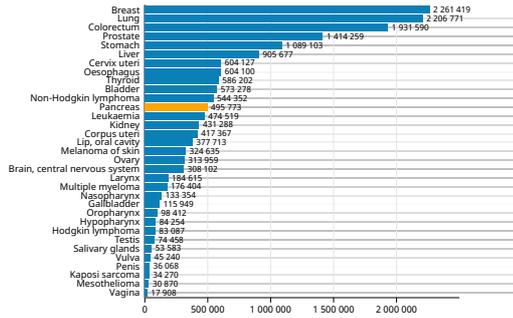
International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Pancreas

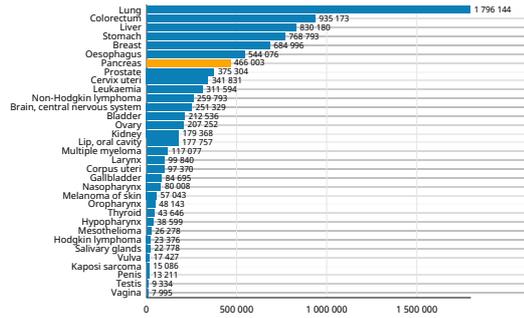
Source: Globocan 2020



Number of new cases in 2020, both sexes, all ages



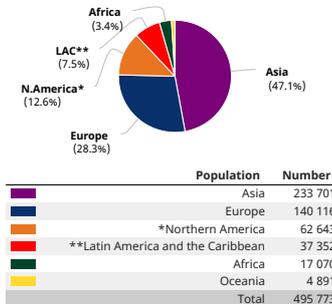
Number of deaths in 2020, both sexes, all ages



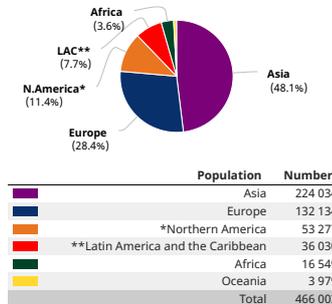
Cancer incidence and mortality statistics worldwide and by region

	Incidence					Mortality						
	Both sexes		Males		Females		Both sexes		Males		Females	
	New cases	Cum. risk 0-74 (%)	New cases	Cum. risk 0-74 (%)	New cases	Cum. risk 0-74 (%)	Deaths	Cum. risk 0-74 (%)	Deaths	Cum. risk 0-74 (%)	Deaths	Cum. risk 0-74 (%)
Eastern Africa	3 843	0.22	1 882	0.23	1 961	0.22	3 737	0.22	1 821	0.23	1 916	0.21
Middle Africa	1 233	0.17	724	0.21	509	0.14	1 209	0.17	710	0.21	499	0.14
Northern Africa	6 264	0.35	3 634	0.43	2 630	0.28	5 994	0.34	3 456	0.41	2 538	0.27
Southern Africa	2 078	0.42	1 046	0.52	1 032	0.35	2 031	0.42	1 032	0.52	999	0.34
Western Africa	3 652	0.23	1 953	0.26	1 699	0.20	3 578	0.23	1 917	0.26	1 661	0.20
Caribbean	2 746	0.49	1 479	0.58	1 267	0.40	2 668	0.48	1 440	0.57	1 228	0.39
Central America	6 576	0.41	3 232	0.45	3 344	0.38	6 244	0.39	3 111	0.43	3 133	0.35
South America	28 030	0.55	13 766	0.63	14 264	0.48	27 118	0.53	13 346	0.61	13 772	0.46
Northern America	62 643	0.95	32 938	1.11	29 705	0.80	53 277	0.77	27 888	0.91	25 389	0.63
Eastern Asia	181 450	0.67	98 421	0.82	83 029	0.52	173 212	0.62	93 135	0.76	80 077	0.48
South-Eastern Asia	16 485	0.25	9 458	0.31	7 027	0.20	16 167	0.25	9 309	0.31	6 858	0.20
South-Central Asia	21 954	0.14	13 634	0.18	8 320	0.10	21 144	0.14	13 089	0.17	8 055	0.10
Western Asia	13 812	0.66	7 975	0.83	5 837	0.51	13 511	0.65	7 804	0.81	5 707	0.50
Central and Eastern Europe	44 371	0.92	22 576	1.23	21 795	0.68	42 788	0.88	21 812	1.18	20 976	0.65
Western Europe	45 461	0.99	22 672	1.16	22 789	0.83	43 336	0.89	21 684	1.05	21 652	0.74
Southern Europe	30 836	0.84	15 250	1.01	15 586	0.70	28 517	0.77	14 409	0.93	14 108	0.62
Northern Europe	19 448	0.87	9 712	0.97	9 736	0.77	17 493	0.75	8 793	0.85	8 700	0.65
Australia and New Zealand	4 674	0.83	2 370	0.92	2 304	0.75	3 776	0.63	1 952	0.72	1 824	0.54
Melanesia	152	0.25	98	0.35	54	0.16	144	0.24	93	0.34	51	0.16
Polynesia	36	0.52	27	0.73	9	0.31	32	0.43	23	0.55	9	0.31
Micronesia	29	0.60	18	0.73	11	0.46	27	0.50	16	0.53	11	0.46
Low HDI	8 586	0.21	4 646	0.24	3 940	0.18	8 355	0.21	4 518	0.24	3 837	0.18
Medium HDI	24 705	0.14	14 806	0.17	9 899	0.11	23 846	0.14	14 282	0.17	9 564	0.10
High HDI	187 205	0.53	103 803	0.65	83 402	0.41	182 247	0.52	100 417	0.63	81 830	0.41
Very high HDI	275 036	0.92	139 476	1.10	135 560	0.76	251 333	0.80	127 501	0.97	123 832	0.64
World	495 773	0.55	262 865	0.66	232 908	0.45	466 003	0.51	246 840	0.62	219 163	0.41

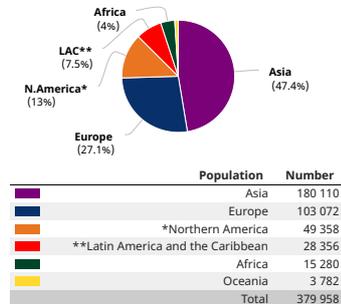
Incidence, both sexes



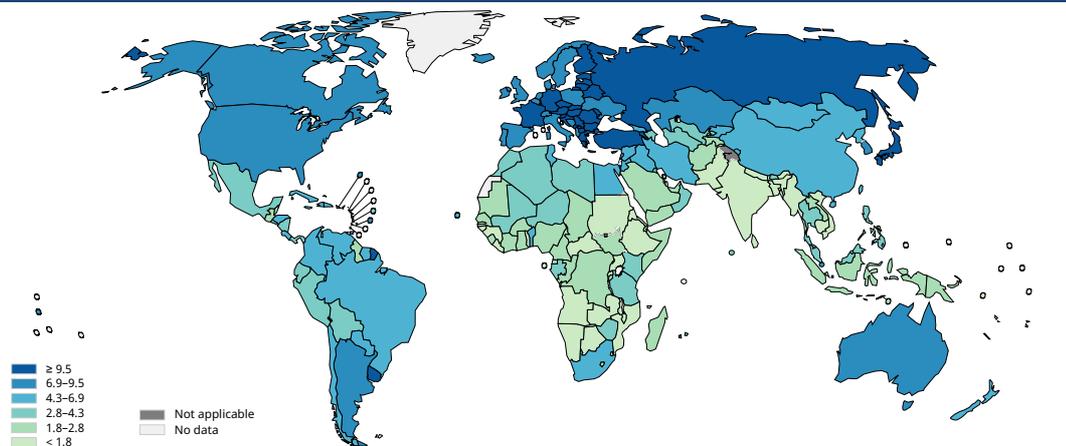
Mortality, both sexes



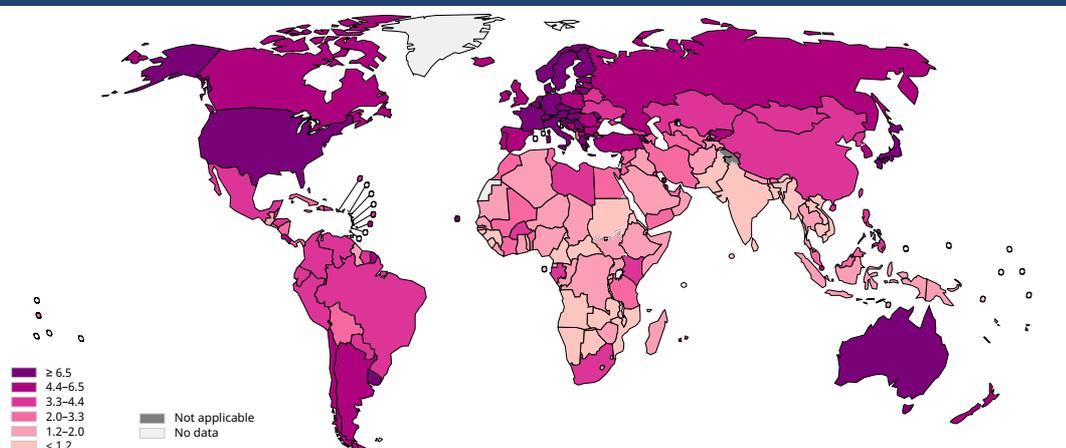
5-year prevalence, both sexes



Age standardized (World) incidence rates, pancreas, males, all ages



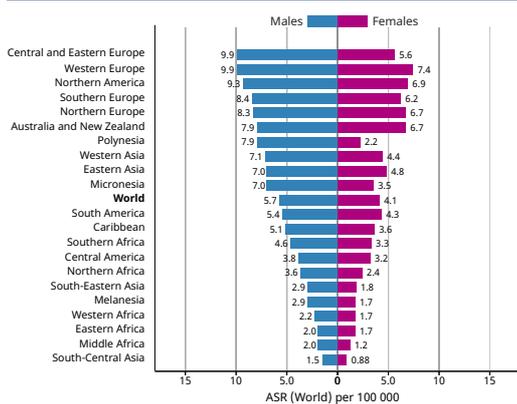
Age standardized (World) incidence rates, pancreas, females, all ages



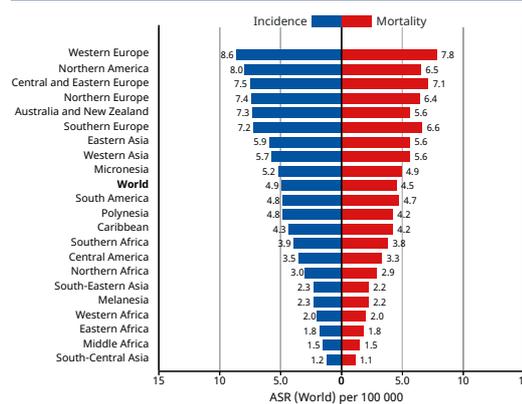
Data source: GLOBOCAN 2020
 Graph production: IARC (<https://gco.iarc.fr/today>)
 World Health Organization

World Health Organization
 © International Agency for Research on Cancer 2020

Age standardized (World) incidence rates, pancreas, by sex



Age standardized (World) incidence and mortality rates, pancreas



9. Votum der Ethikkommission



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herr
Prof. Dr. med. Tobias Keck
Klinik für Chirurgie

im Hause

Tobias.Keck@uksh.de
Ulrich.Wellner@uksh.de

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Doris Seuthe
Tel.: +49 451 3101 1025
Fax: +49 451 3101 1024
ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 20-319
Datum: 17. August 2020

Verkürztes Verfahren

Titel: „Multimodale Therapie und Subtypen beim Pankreaskarzinom – Analyse anhand des Registers der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren“

Ihr Schreiben vom 11. August 2020

Sehr geehrter Herr Prof. Keck,

mit Ihrem o.g. Schreiben informieren Sie die Ethik-Kommission über Ihr geplantes Vorhaben.

Es werden ausschließlich anonymisierte Daten verarbeitet.

Folgende Unterlagen lagen vor:

- Ihr Anschreiben vom 11. August 2020
- Studienprotokoll undatiert

Die Ethik-Kommission nimmt das von Ihnen in Ihrem Anschreiben beschriebene Vorhaben zur Kenntnis. Eine Behandlung im normalen Antragsverfahren wird nicht für notwendig erachtet.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Wellner und Frau Dr. Louisa Bolm für die ausgezeichnete Betreuung und konstruktive Kritik bei der Abfassung dieser Dissertation.

Meinen Eltern möchte ich sehr herzlich danken für die aufmerksame, liebevolle und vielseitige Unterstützung während des gesamten Studiums.

Und ich danke Freunden und Kommilitonen für manche Ermutigung und die gute Zusammenarbeit, die zu meinem Studienerfolg beigetragen hat.

11. Lebenslauf

Maria Christine Zeller



*5. August 1992 in Troisdorf
Am Römerturm 11
50667 Köln
Tel: + 49 151 41968521
E-Mail: m.zeller92@web.de

2012-2015

Studium Humanmedizin
Philipps-Universität Marburg

2016-2020

1. Staatsexamen 08/2015
Universität zu Lübeck
2. Staatsexamen 04/2019
3. Staatsexamen 05/2020

06/2020-08/2021

Promotionsvorhaben
„Perioperative Therapie des Pankreaskarzinoms – eine Analyse anhand der Registerdaten des Netzwerkes Deutscher Tumorzentren und der US-amerikanischen National Cancer Database“
Doktorvater: Prof. Dr. med. Ulrich Wellner
Betreuerin: Dr. med. Louisa Bolm

05-09/2019

Klinische Erfahrung
PJ HNO St. Elisabeth-Krankenhaus, Köln-Hohenlind
PJ Chirurgie Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln
PJ Innere Medizin Universitätsklinikum Lübeck

09-12/2019

12-04/2020

09-10/2016

Famulatur Dermatologie/Palliativmedizin
Universitätsklinikum Bonn

02-03/2017

Ambulante Famulatur Deutsches Ärzte Zentrum
Playa de las Américas, Teneriffa

08-09/2017

Hausarztfamulatur Praxis Dr. Siebicke, Lübeck

02-03/2018

Famulatur HNO Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

03/2018

Famulatur Orthopädie Gemeinschaftskrankenhaus Bonn
Haus St. Petrus

07/2018

Klinisches Wahlfach: HNO Notfall-Skills

10-12/2020	Ärztin im Indexmanagement des Gesundheitsamtes Köln im Rahmen der Corona-Pandemie
12-04/2021	Ärztliche Gruppenleitung im Indexmanagement des Gesundheitsamtes Köln im Rahmen der Corona-Pandemie
05/2021	Assistenzärztin für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde im Evangelischen Krankenhaus Düsseldorf

Praktika und Nebenerwerbstätigkeiten

2010	Sozialpraktikum Marienhospital Bonn
2012	Freiwilliges Soziales Jahr LVR-Klinik Bonn
	Abbruch wegen Zuweisung des Studienplatzes in Marburg
2015-2016	Pflegehelferin im Universitätsklinikum Marburg
2017-2019	Studentische Hilfskraft in der Notfallambulanz der Frauenklinik und der Interdisziplinären Notaufnahme des Universitätsklinikums Lübeck

Schulbildung

2003-2012	Liebfrauenschule Bonn, Abitur
-----------	-------------------------------

Sprachkenntnisse

Muttersprache: Deutsch
Englisch

IT-Kenntnisse

Microsoft Word, Powerpoint, Excel

12. Veröffentlichungen der Arbeitsergebnisse

- Publikation im Cancers 09.02.2022, 14(4), 868;
<https://doi.org/10.3390/cancers14040868>
- Manuskript unter Peer Review in Annals of Surgical Oncology, 17.08.2021
(Manuscript ID: ASO-2021-08-2349)
- Pancreas Club 2021 - Long Oral Presentation, 11-12.11.2021
- 14. E-AHPBA Congress (European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association), Oral Presentation, 15-17.09.2021 (Abstract reference number: 2021-00841)
- The Society for Surgery (SSAT) of the Alimentary Tract in cooperation with Digestive Disease Week (DDW): Short Oral Presentation at the Virtual 62nd Annual Meeting, 21-23.05.2021 <https://meetings.ssat.com/abstracts/2021/294.cgi>