

Aus dem
Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen
Katharinenhospital

Zentrum Innere Medizin
Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie,
Hepatologie, Infektiologie und Pneumologie

**Palliative Behandlung älterer und alter Patienten mit
Pankreaskarzinom außerhalb von Studienbedingungen –
Versorgungswirklichkeit an einem kommunalen
Großkrankenhaus**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Kunkel, Jonas

2022

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Professor Dr. Dr. W. G. Zoller
2. Berichterstatter:	Professor Dr. C. P. Berg
Tag der Disputation:	23.01.2020

Meiner Schwester

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
2 Material und Methoden	5
2.1 Patientenkollektiv	5
2.2 Parameter	5
2.2.1 Allgemeine Patientenparameter.....	5
2.2.2 Allgemeine Tumorparameter	6
2.2.3 Chemotherapie	7
2.2.4 Endpunkte	8
2.3 Datenerhebung und Datenmanagement	9
2.4 Statistische Methoden	9
3 Ergebnisse	10
3.1 Allgemeines.....	10
3.2 Komorbidität	11
3.3 Tumormarker CA19-9.....	13
3.4 Chemotherapeutische Behandlung	14
3.4.1 Eingesetzte Wirkstoffe	14
3.4.2 Therapieregime.....	16
3.4.3 Therapielinienanzahl.....	18
3.4.4 Therapiedauer	19
3.4.5 Therapiepausen.....	21
3.5 Toxizität.....	22

3.6	Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier	23
3.6.1	Gesamtkollektiv	23
3.6.2	Altersgruppen	24
3.6.3	Anzahl eingesetzter Zytostatika	25
3.6.4	Anzahl unterschiedlicher Therapieregime.....	28
3.6.5	Folfirinox-Therapie.....	31
3.6.6	Folfiri-Therapie.....	32
3.6.7	5-FU Monotherapie.....	33
3.6.8	Anzahl an Therapielinien	34
3.6.9	Therapiepausen.....	38
3.6.10	BMI nach WHO-Klassifikation	40
3.6.11	Tumormarker CA19-9.....	42
3.6.12	Weitere Parameter	45
3.7	Multivarianzanalyse.....	46
4	Diskussion.....	47
5	Zusammenfassung.....	63
6	Literaturverzeichnis	65
7	Erklärung zum Eigenanteil	70
8	Danksagung	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: prozentuale Häufigkeit des Auftretens von Komorbidität im Altersgruppenvergleich.....	12
Abbildung 2: prozentuale Häufigkeit der Anzahl von Begleiterkrankungen im Altersgruppenvergleich	12
Abbildung 3: Höhe des Tumormarkers CA19-9 zum Zeitpunkt der palliativen Situation im Altersgruppenvergleich	13
Abbildung 4: prozentuale Häufigkeiten verschiedener eingesetzter Chemotherapeutika im Altersgruppenvergleich (* p-Wert < 0,05)	14
Abbildung 5: prozentuale Häufigkeiten der Anzahl eingesetzter Chemotherapeutika im Altersgruppenvergleich	15
Abbildung 6: prozentualer Einsatz unterschiedlicher Therapieregime im Altersgruppenvergleich (* p-Wert < 0,05)	16
Abbildung 7: Anzahl unterschiedlicher eingesetzter Therapieregime im Altersgruppenvergleich.....	17
Abbildung 8: prozentuale Häufigkeiten der Anzahl erhaltener Therapielinien im Altersgruppenvergleich	18
Abbildung 9: Therapiedauer im Altersgruppenvergleich	19
Abbildung 10: prozentuale Häufigkeiten der Beendigungsgründe der Therapielinien im Altersgruppenvergleich	20
Abbildung 11: prozentuale Häufigkeiten hämatologischer und nicht-hämatologischer Toxizität im Altersgruppenvergleich	22
Abbildung 12: Überlebensdauer des Gesamtkollektives seit palliativer Diagnose	23
Abbildung 13: Überlebensdauer der beiden Alterskollektive seit palliativer Diagnose	24
Abbildung 14: Überlebensdauer hinsichtlich Anzahl an unterschiedlichen eingesetzten Zytostatika.....	25
Abbildung 15: Überlebensdauer der Patienten < 75 Jahre hinsichtlich Anzahl an unterschiedlichen eingesetzten Zytostatika	26
Abbildung 16: Überlebensdauer der Patienten ≥ 75 Jahre hinsichtlich Anzahl an unterschiedlichen eingesetzten Zytostatika	26

Abbildung 17: Überlebensdauer hinsichtlich Anzahl an unterschiedlichen eingesetzten Therapieregimen	28
Abbildung 18: Überlebensdauer der Patienten < 75 Jahre hinsichtlich Anzahl an unterschiedlichen eingesetzten Therapieregimen	29
Abbildung 19: Überlebensdauer der Patienten ≥ 75 Jahre hinsichtlich Anzahl an unterschiedlichen eingesetzten Therapieregimen	29
Abbildung 20: Überlebensdauer hinsichtlich einer Folfirinox-Therapie	31
Abbildung 21: Überlebensdauer hinsichtlich einer Folfiri-Therapie.....	32
Abbildung 22: Überlebensdauer hinsichtlich einer 5-FU Monotherapie	33
Abbildung 23: Überlebensdauer hinsichtlich Anzahl an erhaltenen Therapielinien.....	34
Abbildung 24: Überlebensdauer der Patienten < 75 Jahre hinsichtlich Anzahl an erhaltenen Therapielinien	35
Abbildung 25: Überlebensdauer der Patienten ≥ 75 Jahre hinsichtlich Anzahl an erhaltenen Therapielinien	35
Abbildung 26: Überlebensdauer hinsichtlich stattgehabter Therapiepause	38
Abbildung 27: Überlebensdauer hinsichtlich Anzahl an Therapiepausen.....	39
Abbildung 28: Überlebensdauer hinsichtlich BMI in den Kategorien Unter-, Normal- und Übergewicht.....	40
Abbildung 29: Überlebensdauer hinsichtlich Untergewicht.....	41
Abbildung 30: Überlebensdauer hinsichtlich CA19-9 Werten ≤ / > 190 U/ml.....	42
Abbildung 31: Überlebensdauer der Patienten < 75 Jahre hinsichtlich CA19-9 Werten ≤ / >190 U/ml	43
Abbildung 32: Überlebensdauer der Patienten ≥ 75 Jahre hinsichtlich CA19-9 Werten ≤ / >190 U/ml	43
Abbildung 33: unabhängige Parameter der Multivarianzanalyse hinsichtlich Beeinflussung der Überlebensdauer.....	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: allgemeine Patientenmerkmale	10
Tabelle 2: Häufigkeiten der unterschiedlichen nicht-hämatotoxischen Nebenwirkungen	22
Tabelle 3: mediane Überlebensdauer hinsichtlich unterschiedlicher Anzahl eingesetzter Zytostatika.....	27
Tabelle 4: Jahresüberlebensraten hinsichtlich unterschiedlicher Anzahl eingesetzter Zytostatika.....	27
Tabelle 5: mediane Überlebensdauer hinsichtlich unterschiedlicher Anzahl eingesetzter Therapieregime	30
Tabelle 6: Jahresüberlebensraten hinsichtlich unterschiedlicher Anzahl eingesetzter Therapieregime	30
Tabelle 7: Jahresüberlebensraten hinsichtlich Folfirinox-Therapie	31
Tabelle 8: p-Werte der Überlebensdauer hinsichtlich unterschiedlicher Anzahl verwendeter Therapielinien	36
Tabelle 9: mediane Überlebensdauer hinsichtlich unterschiedlicher Anzahl verwendeter Therapielinien	36
Tabelle 10: Jahresüberlebensraten hinsichtlich unterschiedlicher Anzahl verwendeter Therapielinien	37
Tabelle 11: p-Werte der verglichenen Überlebenszeiten hinsichtlich unterschiedlicher Anzahl an Therapiepausen.....	38
Tabelle 12: mediane Überlebensdauer und Jahresüberlebensraten hinsichtlich CA19-9 Werten \leq / $>$ 190 U/ml unter Berücksichtigung der Altersgruppen.....	44
Tabelle 13: p-Werte der Kaplan-Meyer-Überlebenszeitanalysen für weitere Parameter	45

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
BMI	Body-Mass-Index
CA19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
Folfiri	5-Fluorouracil, Irinotecan
Folfirinox	5-Fluorouracil, Irinotecan, Oxaliplatin
Folfox	5-Fluorouracil, Oxaliplatin
KI	Konfidenzintervall
nab	nanoparticle albumin bound
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

1 Einleitung

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 17.000 Personen an einem Pankreaskarzinom, es ist die vierthäufigste zum Tode führende Krebserkrankung. Mit 9% hat es die niedrigste 5-Jahres-Überlebensrate aller Krebserkrankungen (1, 2). In über 50% der Neudiagnosen liegt bereits ein metastasiertes Stadium vor, welches die 5-Jahres-Überlebensrate auf 3% sinken lässt (1). Im Kontrast zu vielen anderen Krebsidentitäten ist in den nächsten Jahren keine Reduktion der Sterblichkeit zu erwarten (3).

Das Pankreaskarzinom befällt in etwa zwei Drittel der Fälle den Pankreaskopf, seltener sind Körper und Schwanz sowie diffus das gesamte Organ betroffen (4-6). Symptome, die ein Pankreaskarzinom verursachen kann, sind abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust, Steatorrhoe, Ikterus, Übelkeit, Depression sowie ein neu auftretender Diabetes mellitus. Das Fehlen typischer Frühsymptome erschwert eine zeitgerechte Diagnose (7). Ist das Pankreaskarzinom im Kopfteil des Organs lokalisiert, können durch Obstruktion des Ductus pancreaticus oder der Gallengänge Symptome zu einem früheren Zeitpunkt als bei anderen Lokalisationen auftreten. Dadurch steigt die Chance, Karzinome der Kopfregion in einem weniger weit fortgeschrittenen Stadium zu diagnostizieren (6).

Das klinische Klassifikationssystem des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) unterscheidet vier Stadien des Pankreaskarzinoms (7):

- resektables Stadium
- grenzwertig resektables Stadium, dabei infiltriert der Tumor anliegende Strukturen
- lokal fortgeschrittenes Stadium, bei welchem der Tumor anliegende Strukturen infiltriert und keine Resektion möglich ist
- disseminiertes Stadium, hierbei machen Metastasen eine Resektion unmöglich

Der in der medizinischen Versorgung zur Detektion und Verlaufskontrolle des Pankreaskarzinoms am häufigsten verwendete Parameter ist der Tumormarker Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA19-9). Bis zu 80% der Patienten mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom weisen erhöhte Werte auf (6). Aufgrund seines niedrigen positiv prädiktiven Wertes eignet er sich nicht als Screening-Marker für asymptomatische Patienten (8). Mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 82% kann der CA19-9 Wert bei symptomatischen Patienten mit Verdacht auf ein Pankreaskarzinom zur Verifizierung der Diagnose in Betracht kommen (9). Bei gesicherter Diagnose lässt sich der CA19-9 Wert auch zur Abschätzung der Prognose heranziehen. Patienten in Studien, deren CA19-9 Konzentration intern festgelegte Grenzwerte überschritt, wiesen ein kürzeres Gesamtüberleben auf (10-13).

Die vollständige Resektion bietet mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 20% derzeit die einzige kurative Behandlungsmöglichkeit. Bei Diagnose kommen allerdings nur 15-20% der Karzinome für eine Resektion in Frage (14, 15). Zudem wird eine kurative Operation mit steigendem Alter unwahrscheinlicher (16). Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien überleben länger, wenn sie chemotherapeutisch und nicht nur nach dem Konzept des „best supportive care“ behandelt werden (17, 18). Folglich wird ein großer Anteil der Patienten mit Pankreaskarzinom in palliativer Absicht chemotherapeutisch behandelt.

Welche Chemotherapien durch die NCCN-Guideline empfohlen werden, hängt maßgeblich vom Allgemeinzustand des zu behandelnden Patienten ab. Für Patienten in gutem Allgemeinzustand sind Einzel- oder Kombinations-Chemotherapien in Erwägung zu ziehen, für Patienten in reduziertem Allgemeinzustand werden Monotherapien empfohlen. Eine Zweitlinientherapie ist für Patienten in gutem Allgemeinzustand ratsam (7). Unter Kombinationschemotherapie beträgt das mediane Überleben von Patienten mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom 7 bis 11 Monate (19-22).

Für Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom bietet die Gemcitabin-Monotherapie einen Überlebensvorteil gegenüber der Therapie mit 5-Fluorouracil (5-FU). Sie wird sowohl für Patienten in gutem als auch in schlechtem Allgemeinzustand empfohlen (7, 23). Mögliche Kombinationstherapien basierend auf Gemcitabin stellen nab-paclitaxel sowie Erlotinib dar. Unter beiden Therapien verlängert sich das Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Gemcitabin-Monotherapie (20, 21). Eingesetzt werden diese Kombinationen bei Patienten in gutem Allgemeinzustand sowie als Zweitlinientherapie, wenn in der Erstlinientherapie ein auf Fluoropyrimidinen basierendes Therapieschema Verwendung fand (7).

Die Kombinationstherapie FOLFIRINOX (bestehend aus 5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin) verlängerte deutlich das Gesamtüberleben von 6,8 Monaten unter Gemcitabin-Monotherapie auf 11,1 Monate. In der FOLFIRINOX-Studie wurden trotz strenger Ausschlusskriterien allerdings häufiger toxische Nebenwirkungen beobachtet (19). FOLFIRINOX stellt daher die Therapie der Wahl für Patienten in gutem Allgemeinzustand dar (7). Weitere auf Fluoropyrimidinen basierende Therapieschemata sind FOLFOX (5-FU und Oxaliplatin), FOLFIRI (5-FU und Irinotecan) sowie die 5-FU-Monotherapie (7).

Das durchschnittliche Erkrankungsalter für ein Pankreaskarzinom liegt bei über 70 Jahren und betrifft somit besonders Menschen fortgeschrittenen Alters (2). Die Inzidenz des Pankreaskarzinoms bei älteren Patienten soll von 2010 bis 2030 um 73% ansteigen (24). Diese Entwicklung hin zu immer älter werdenden Patienten wird jedoch nicht in klinischen Studien abgebildet (19, 25, 26). Hutchins et al zeigten, dass nur 13% der Patienten in Krebsstudien ≥ 70 Jahre alt waren, während in der Allgemeinbevölkerung 47% der Krebspatienten ≥ 70 Jahre alt sind. Diese Aussage hatte auch dann Bestand, wenn Studien nicht berücksichtigt wurden, in denen ältere Patienten per Studiendesign vorab ausgeschlossen wurden (25).

Strikte Ausschlusskriterien wie kardiale, hämatologische oder pulmonale Erkrankungen sowie ein reduzierter Allgemeinzustand verstärken die Unterrepräsentation älterer Patienten in klinischen Studien zusätzlich (27). Charakteristika von Studienteilnehmern unterscheiden sich deutlich von denjenigen, die nicht an Studien teilnehmen (28). Zudem zeigte sich die Tendenz, dass Studienteilnehmer ein längeres Überleben aufweisen. Nicht eindeutig geklärt werden konnte, ob die Unterschiede im Gesamtüberleben nur von der Studienteilnahme abhängig waren oder auch von anderen Faktoren (29, 30).

Ein Großteil der Patienten in Deutschland wird außerhalb von klinischen Studien behandelt. Es ist daher fraglich, ob eine Generalisierbarkeit von Krebsstudien auf die Allgemeinbevölkerung zulässig ist. Besonders Patienten in einem höheren Lebensalter sind in Studien nicht repräsentativ vertreten. Die Datenlage bezüglich der chemotherapeutischen Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien ist nach wie vor lückenhaft.

Ziel dieser Arbeit ist die Analyse der Versorgungswirklichkeit an einem kommunalen Großkrankenhaus. Es soll analysiert werden, ob sich die Behandlung von jüngeren und älteren Patienten unterscheidet. Dabei sollen die Gründe einer möglicherweise unterschiedlichen Behandlung aufgezeigt werden. Weiterhin soll beobachtet werden, ob sich ein Behandlungsunterschied auf die Überlebenszeit der einzelnen Patientenkollektive auswirkt. Unabhängige Parameter, die die Überlebenszeit der beobachteten Gruppen beeinflussen, sollen erkannt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die Studienpopulation umfasst 97 Patienten der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Pneumologie des Katharinenhospital, Klinikum Stuttgart. Es wurden alle Patienten analysiert, die im Zeitraum von Januar 2011 bis März 2018 aufgrund eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms in palliativer Intention mittels Chemotherapie behandelt wurden.

Kriterien, die zum Ausschluss der Patienten führten, waren:

- Behandlungsbeginn nach Juni 2017
- eine andere Tumoridentität als das Adenokarzinom des Pankreas
- eine zusätzliche andere Krebserkrankung
- eine rein kurativ intendierte (neoadjuvante oder adjuvante) Behandlung
- eine externe Fortsetzung der Chemotherapie über einen längeren Zeitraum, sodass der vollständige Verlauf nicht lückenlos nachvollziehbar war.

2.2 Parameter

2.2.1 Allgemeine Patientenparameter

Es wurden allgemeine Patientendaten wie Geschlecht, Geburtsdatum, Gewicht und Größe (Body-Mass-Index (BMI)) erhoben. Folgende Komorbidität wurde erfasst: Herz-Kreislauf-Erkrankungen (arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz), Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen (Definition: Kreatinin >1,5 mg/dl) sowie chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD).

2.2.2 Allgemeine Tumorparameter

Die Ausgangssituation des Tumorleidens wurde mittels folgender Parameter erfasst:

- Datum der Erstdiagnose und Datum der palliativen Diagnose
- Lokalisation des Karzinoms (Pankreaskopf oder andere Lokalisation)
- Fernmetastasen zum Zeitpunkt der palliativen Diagnose
- CA19-9 Serumkonzentration zum Zeitpunkt der palliativen Diagnose

Unterschieden wurden Patienten in palliativer Situation, die bereits bei Erstdiagnose als palliativ eingestuft wurden (primär palliativ), von solchen, die nach kurativer Therapie ein Rezidiv erlitten (sekundär palliativ). Im letzteren Fall wurde nur die in palliativer Indikation durchgeführte Chemotherapie erfasst und der Diagnosezeitpunkt der palliativen Situation zur Berechnung von Therapiedauer und Überlebenszeit herangezogen.

Ein Karzinom an der Übergangsregion von Kopf zu Korpus wurde dem Korpus zugeordnet. Der CA19-9 Wert wurde für die Berechnungen verwendet, sofern der zeitliche Abstand zwischen palliativer Diagnose und Abnahme des Tumormarkers weniger als 90 Tage betrug. Um einen möglichen Einfluss der Tumormarkerhöhe auf das Überleben zu beobachten, wurde das Kollektiv in zwei Gruppen unterteilt. Als Grenze zwischen den Gruppen wurde eine CA19-9 Konzentration von 190 U/ml definiert.

2.2.3 Chemotherapie

Die Chemotherapeutika Gemcitabin, nab-paclitaxel, Erlotinib, 5-Fluorouracil (5-FU), Irinotecan und Oxaliplatin wurden erfasst. Als Dosisreduktion wurde eine Reduktion der Ausgangsdosis auf < 75% bei mehr als 50% der applizierten Gaben definiert.

Eine Therapiepause wurde definiert als eine geplante Unterbrechung der Chemotherapie von ≥ 6 Wochen mit anschließender Fortsetzung der Therapie. Dauer, Anzahl und Gründe (Remission, Toxizität, Patientenwunsch) der Pausen wurden aufgelistet.

Es wurden die 6 nachfolgenden Therapieregime erfasst. Nicht berücksichtigt wurde dabei, ob ein Patient ein im Therapieverlauf verabreichtes Regime ein- oder mehrmals erhielt:

- Gemcitabin Monotherapie
- Gemcitabin + nab-paclitaxel
- 5-FU Monotherapie
- Folfox-Regime (bestehend aus 5-FU, Oxaliplatin)
- Folfiri-Regime (bestehend aus 5-FU, Irinotecan)
- Folfirinox-Regime (bestehend aus 5-FU, Oxaliplatin, Irinotecan)

Als neue Therapielinie wurde definiert, wenn:

- nach einer Pause erneut chemotherapeutisch behandelt wurde,
- ein Medikamentenwechsel stattfand,
- das Therapieschema um einen Wirkstoff erweitert oder reduziert wurde.

Die Anzahl und die Beendigungsgründe der erhaltenen Therapielinien wurden ermittelt, folgende Gründe für das Beenden einer Therapielinie wurden erfasst: Progress des Tumorleidens, Toxizität, Patientenwunsch, gutes Ansprechen auf die bisherige Therapie sowie Versterben des Patienten.

Erhoben wurde hämatologische (Anämie, Leukopenie, Thrombopenie) sowie nicht hämatologische Toxizität (Polyneuropathie, gastrointestinale Toxizität, Allergie). Der gastrointestinales Toxizität wurden Mukositis, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen zugeordnet.

Die Toxizität wurde nur dann erfasst, wenn sie eine der folgenden Modifikationen des Chemotherapieplans nach sich zog:

- Dosisreduktion
- Änderung des Wirkstoffes
- Vergrößerung des Abstandes zwischen den Therapietagen
- Abbruch der Therapielinie

2.2.4 Endpunkte

Als Endpunkt wurde das Todesdatum des Patienten gewählt. Lebte der Patient über den Erfassungszeitraum hinaus, wurde der 01.04.2018 als Endpunkt festgelegt. Die Therapiedauer umfasste den Zeitraum von Beginn der ersten palliativen Chemotherapie bis zur Gabe der letzten Chemotherapie. Die Überlebensdauer wurde durch den Zeitraum von Beginn der palliativen Situation bis zum Endpunkt beschrieben.

2.3 Datenerhebung und Datenmanagement

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv unter Verwendung des SAP-Klinikprogramms des Klinikums Stuttgart. Die Daten wurden vollständig pseudonymisiert. Das Programm Microsoft Excel 2016 (Version 16.0.9126.2259) wurde verwendet, um alle erhobenen Daten in tabellarischer Form zu organisieren.

Ein Follow-up bezüglich des Todesdatums erfolgte über das klinische Krebsregister des Stuttgarter Cancer Centers. Der zuständige Hausarzt wurde kontaktiert, sofern sich durch das Krebsregister kein Todeszeitpunkt feststellen ließ oder der Abstand zwischen dem letzten Kontakt mit dem Krankenhaus und dem Todesdatum ≥ 6 Wochen betrug.

2.4 Statistische Methoden

Alle statistischen Berechnungen wurden mithilfe des Statistikprogrammes IBM SPSS Statistics (Version 25) durchgeführt. Zur Erstellung der abgebildeten Diagramme wurde zusätzlich das Programm Microsoft Excel 2016 (Version 16.0.9126.2259) verwendet.

Die Berechnung und Darstellung von quantitativen Merkmalen erfolgte mittels Häufigkeitstabellen, Mann-Whitney-U-Tests, T-Tests und Box-Whisker-Plots. Qualitative Merkmale wurden durch Kreuztabellen, Chi-Quadrat-Tests, exakter Test nach Fisher und Balkendiagramme berechnet und dargestellt. Die Überlebenszeitanalyse erfolgte unter Verwendung des Kaplan-Meier-Verfahrens und des Log-Rank-Tests. Um zu berechnen, ob einzelne Parameter das Überleben unabhängig beeinflussten, wurde die Cox-Regressionmethode verwendet. Zur Abbildung der Überlebenswahrscheinlichkeit fand die Hazard-Ratio Anwendung. Ergebnisse wurden als statistisch signifikant eingestuft, sofern der p-Wert weniger als 0,05 betrug.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeines

Das Patientenkollektiv umfasste 97 Patienten. Im Beobachtungszeitraum (01.01.2011 - 01.04.2018) verstarben 90 Patienten, 7 lebten über das Ende der Datenerfassung hinaus.

Die Altersspanne des Gesamtkollektives erstreckte sich von 38 bis 90 Jahren. 72 Patienten waren jünger als 75 Jahre, 25 wurden der Gruppe 75 Jahre oder älter zugeordnet. Zum Zeitpunkt der palliativen Situation betrug das mittlere Alter des Gesamtkollektives 66,9 Jahre. Das Durchschnittsalter in der Gruppe der Patienten < 75 Jahre betrug 62,7 Jahre, in der Gruppe der älteren Patienten 79 Jahre. Etwa 2/3 der Patienten waren männlich und 1/3 weiblich, bei unterschiedlicher Verteilung innerhalb der beiden Altersgruppen (s. Tab. 1).

Tabelle 1: allgemeine Patientenmerkmale

Merkmal	gesamte Gruppe	< 75 Jahre	≥ 75 Jahre
Patientenanzahl	97 Patienten	72 Patienten	25 Patienten
mittleres Alter	66,9 Jahre	62,7 Jahre	79 Jahre
medianes Alter	67 Jahre	64 Jahre	78 Jahre
Geschlecht			
männlich	60 (62%)	48 (67%)	12 (48%)
weiblich	37 (38%)	24 (33%)	13 (52%)
BMI			
Untergewicht	7 (7%)	4 (6%)	3 (12%)
Normalgewicht	65 (67%)	45 (62%)	20 (80%)
Übergewicht	21 (22%)	19 (26%)	2 (8%)
Adipositas	4 (4%)	4 (6%)	0 (0%)
primär palliativ	67 (69%)	51 (71%)	16 (64%)
Fernmetastasen	76 (78%)	56 (78%)	20 (80%)
Lokalisation			
Pankreaskopf	52 (54%)	42 (58%)	10 (40%)
andere Lokalisation	45 (46%)	30 (42%)	15 (60%)
Komorbidität	61 (63%)	43 (60%)	18 (72%)
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	50 (52%)	36 (50%)	14 (56%)
Diabetes mellitus	38 (39%)	27 (38%)	11 (44%)

Der mittlere BMI unterschied sich nicht signifikant zwischen den Altersgruppen ($p = 0,067$). Nach Einteilung des BMIs hinsichtlich der Kriterien der Weltgesundheitsorganisation in die Kategorien Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas zeigte sich, dass in der Gruppe der jüngeren Patienten der Großteil normal- oder übergewichtig war. In der Gruppe der älteren Patienten war der Großteil normal- oder untergewichtig. Dieser Unterschied besaß keine statistische Signifikanz ($p = 0,102$, s. Tab. 1).

Die Anzahl der Patienten mit Fernmetastasen unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Altersgruppen ($p = 0,816$). Ebenso konnte bei den unterschiedlichen Lokalisationen des Karzinoms kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden ($p = 0,113$). Es ergab sich zudem kein Unterschied zwischen den Altersgruppen hinsichtlich der Einstufung in primär oder sekundär palliative Patienten ($p = 0,524$, s. Tab. 1). Bei als sekundär palliativ eingestuften Patienten betrug der zeitliche Abstand zwischen Erstdiagnose und palliativer Diagnose im Median 285 Tage.

3.2 Komorbidität

Im Gesamtkollektiv bestand bei 61 Patienten mindestens eine Begleiterkrankung. Herz-Kreislauf-Erkrankungen traten bei 52% der Patienten auf. Bei 39% aller Patienten wurde ein Diabetes mellitus beobachtet (s. Tab. 1). Das Auftreten von Nieren- und Lungenerkrankungen war mit 0 und 2 Fällen nicht bedeutsam und wurde deshalb für die weitere Analyse nicht berücksichtigt.

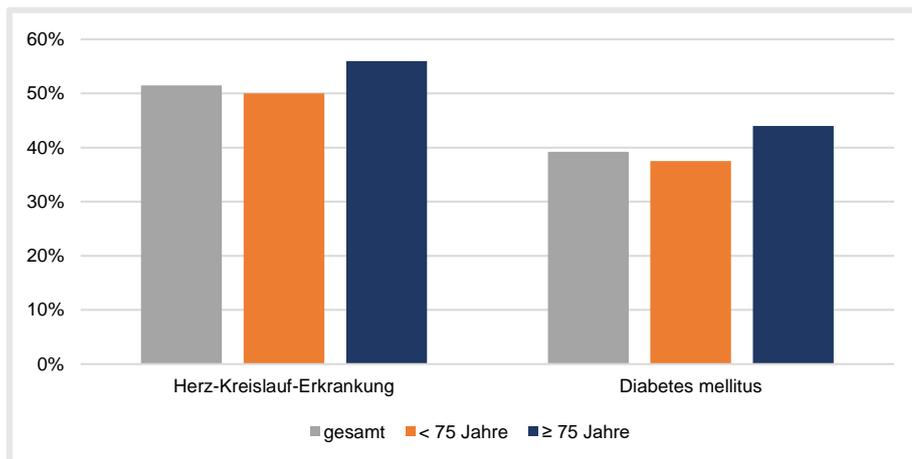


Abbildung 1: prozentuale Häufigkeit des Auftretens von Komorbidität im Altersgruppenvergleich

Herz-Kreislauf-Erkrankungen ($p = 0,605$) und Diabetes mellitus ($p = 0,566$) traten in beiden Altersgruppen gleich häufig auf (s. Abb.1).

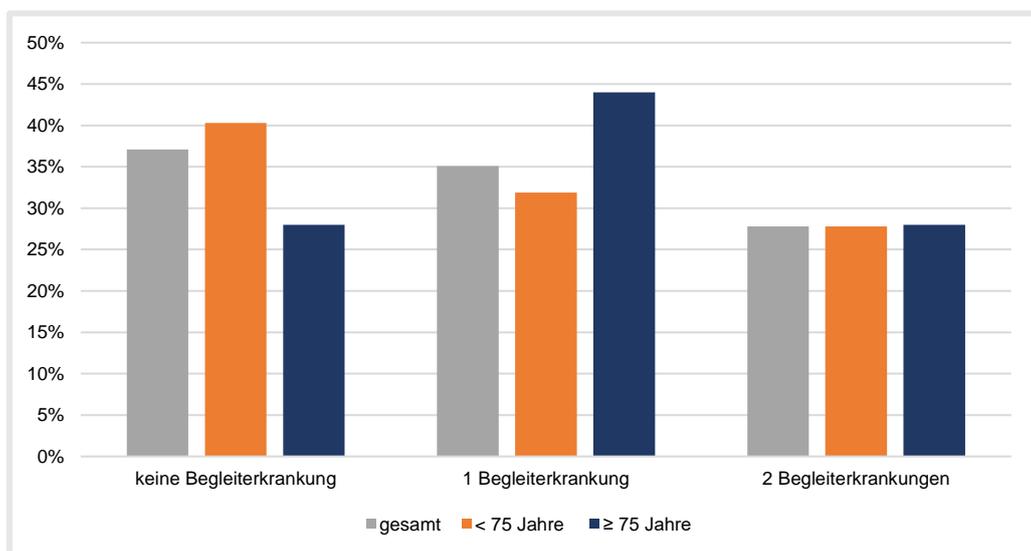


Abbildung 2: prozentuale Häufigkeit der Anzahl von Begleiterkrankungen im Altersgruppenvergleich

Die Anzahl der Begleiterkrankungen unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den beiden Altersgruppen ($p = 0,467$, s. Abb. 2).

3.3 Tumormarker CA19-9

Der zeitliche Abstand zwischen palliativer Diagnose und Bestimmung des Tumormarkers war bei 16 Patienten größer als 90 Tage. Daher konnte der CA19-9 Wert lediglich bei 81 von 97 Patienten für die weiteren Berechnungen verwendet werden. Die mediane CA19-9 Konzentration des Gesamtkollektives betrug 743 U/ml und zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Alterskollektiven ($p = 0,554$, s. Abb. 3).

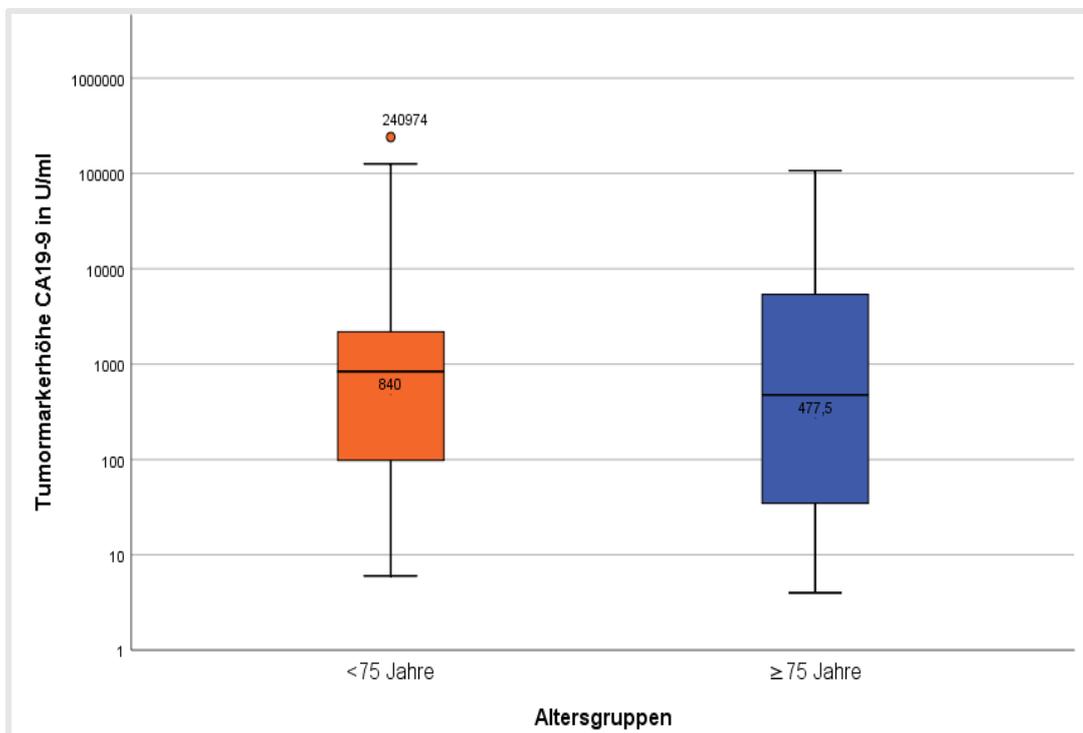


Abbildung 3: Höhe des Tumormarkers CA19-9 zum Zeitpunkt der palliativen Situation im Altersgruppenvergleich

Betrachtet man die Gruppen unterteilt nach CA19-9 Werten über und unter einem Cut-off von 190 U/ml, so zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Alterskollektiven ($p = 0,749$). Etwa zwei Drittel der Patienten jeder Gruppe wiesen einen CA19-9 Wert ≤ 190 U/ml auf, ein Drittel der Patienten hatte einen Wert > 190 U/ml.

3.4 Chemotherapeutische Behandlung

3.4.1 Eingesetzte Wirkstoffe

5-FU, Gemcitabin und Oxaliplatin wurden mit jeweils ca. 70% am häufigsten eingesetzt. Irinotecan fand bei mehr als der Hälfte aller Patienten Verwendung. Seltener wurden nab-paclitaxel (34%) und Erlotinib (9%) verabreicht. Die Wirkstoffe Gemcitabin und Erlotinib wurden in beiden Altersgruppen gleich häufig eingesetzt. Alle anderen beobachteten Medikamente wurden signifikant häufiger bei Patienten eingesetzt, die jünger als 75 Jahre waren (s. Abb. 4).

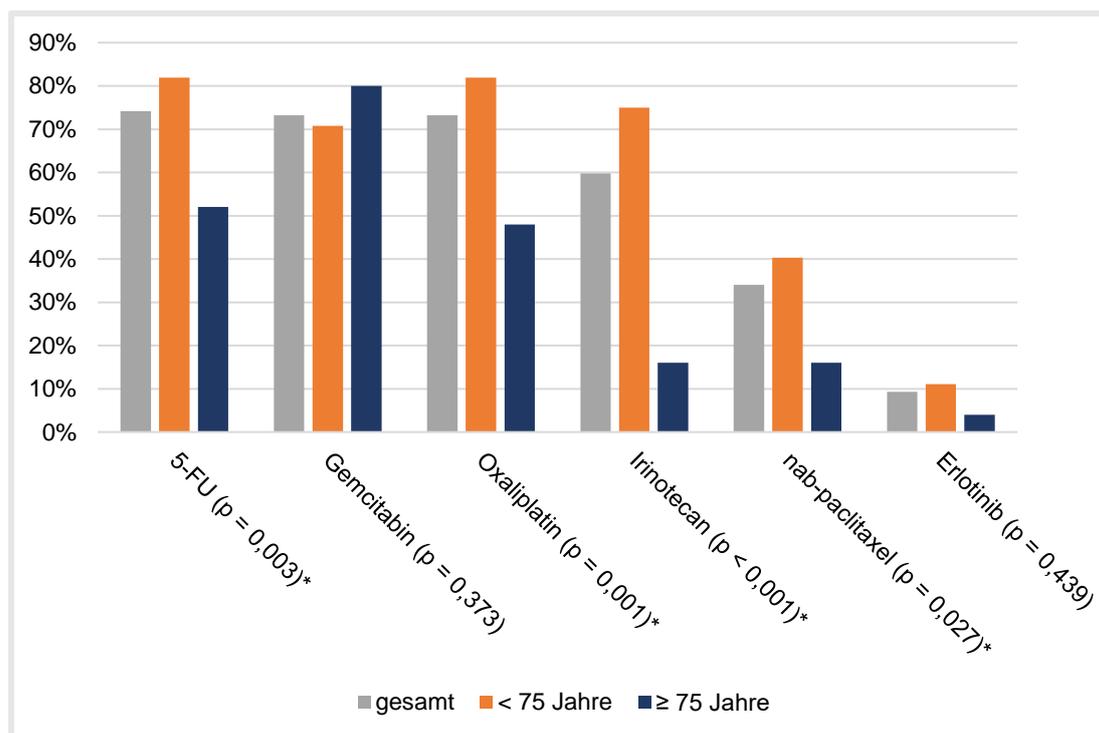


Abbildung 4: prozentuale Häufigkeiten verschiedener eingesetzter Chemotherapeutika im Altersgruppenvergleich (* p-Wert < 0,05)

Dem Gesamtkollektiv wurden im Median 3 unterschiedliche Wirkstoffe verabreicht. In der Gruppe der Patienten < 75 Jahre waren es im Median 4 unterschiedliche Wirkstoffe, bei Patienten ≥ 75 Jahre dagegen 2 ($p < 0,001$). Die höchste Menge an Chemotherapeutika, die ein Patient im Verlauf erhielt, bezifferte sich auf sechs unterschiedliche Wirkstoffe.

Die Anzahl eingesetzter Chemotherapeutika unterschied sich signifikant zwischen den beiden Altersgruppen ($p < 0,001$). Zwei Drittel aller Patienten ≥ 75 Jahre erhielten maximal 2 unterschiedliche Wirkstoffe und nur 8% 5-6 Wirkstoffe. Im Gegensatz dazu erhielten 79% der Patienten < 75 Jahre 3-6 verschiedene Chemotherapeutika (s. Abb. 5).

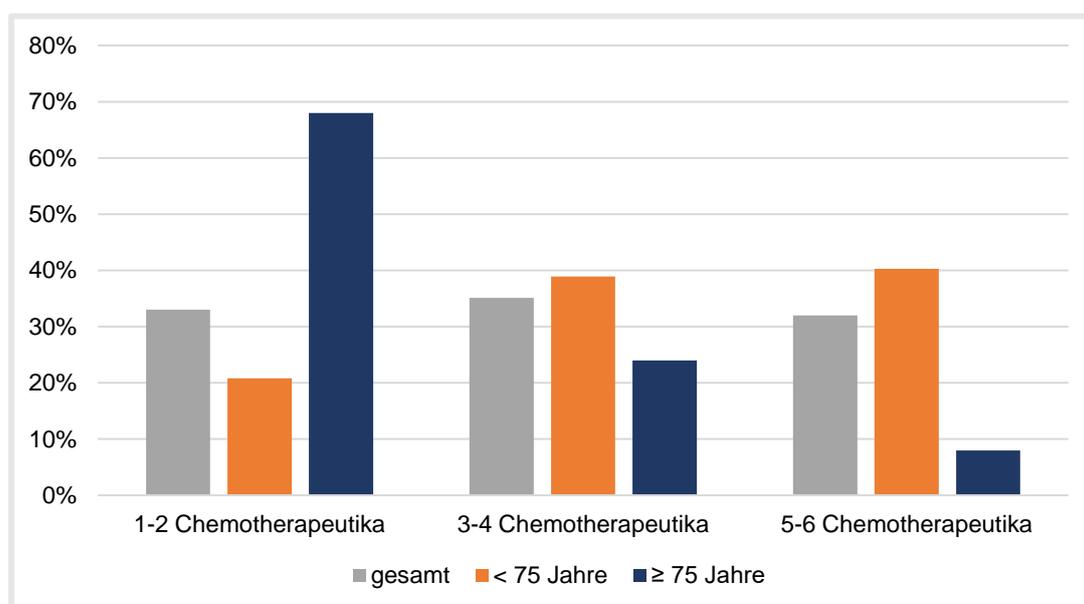


Abbildung 5: prozentuale Häufigkeiten der Anzahl eingesetzter Chemotherapeutika im Altersgruppenvergleich

Insgesamt wurde bei 11 Patienten eine Dosisreduktion beobachtet, wovon 7 Patienten der Gruppe < 75 Jahre und 4 Patienten der Gruppe ≥ 75 Jahre angehörten. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Alterskollektiven ($p = 0,467$).

3.4.2 Therapieregime

Der Einsatz von verschiedenen Therapieregimen unterschied sich zwischen den Altersgruppen. Eine Monotherapie mit Gemcitabin wurde signifikant häufiger bei Patienten ≥ 75 Jahre eingesetzt. Die Kombinationstherapien aus Gemcitabin und nab-paclitaxel sowie das Folfirinox-Regime wurden dagegen häufiger im Kollektiv der Patienten < 75 Jahre eingesetzt. Die Häufigkeit der restlichen 3 Therapie-regime unterschied sich nicht signifikant zwischen den Altersgruppen. Auffällig ist zudem der große Unterschied hinsichtlich des Einsatzes der Folfiri-Therapie in den Altersgruppen. Er erreichte jedoch aufgrund der geringen Fallzahl von 14 Patienten keine statistische Signifikanz. (s. Abb. 6).

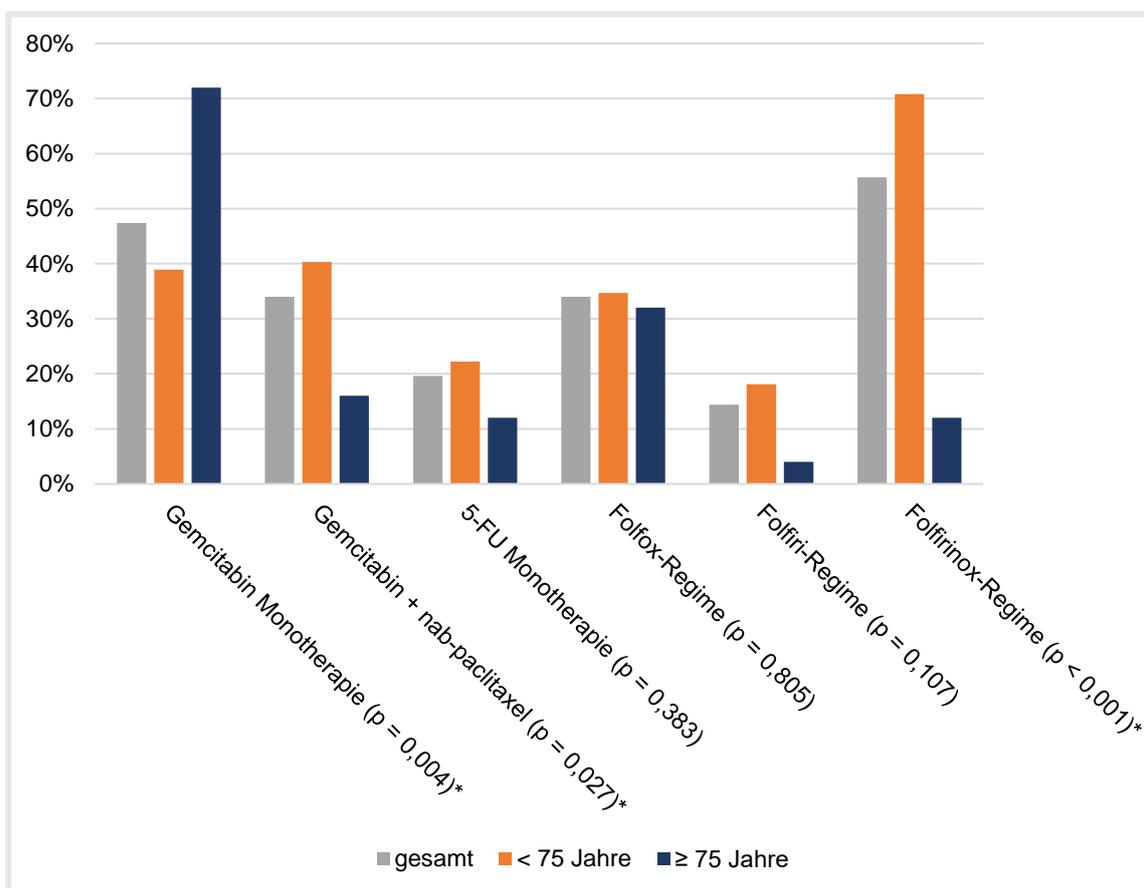


Abbildung 6: prozentualer Einsatz unterschiedlicher Therapieregime im Altersgruppenvergleich (* p-Wert < 0,05)

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Alterskollektiven ergab sich bei der Anzahl der unterschiedlichen eingesetzten Regime ($p = 0,013$). Der Patientenanteil, der mehr als 2 unterschiedliche Therapieregime erhielt, war in der Gruppe < 75 Jahre um mehr als das Dreifache höher als in der Vergleichsgruppe (s. Abb. 7).

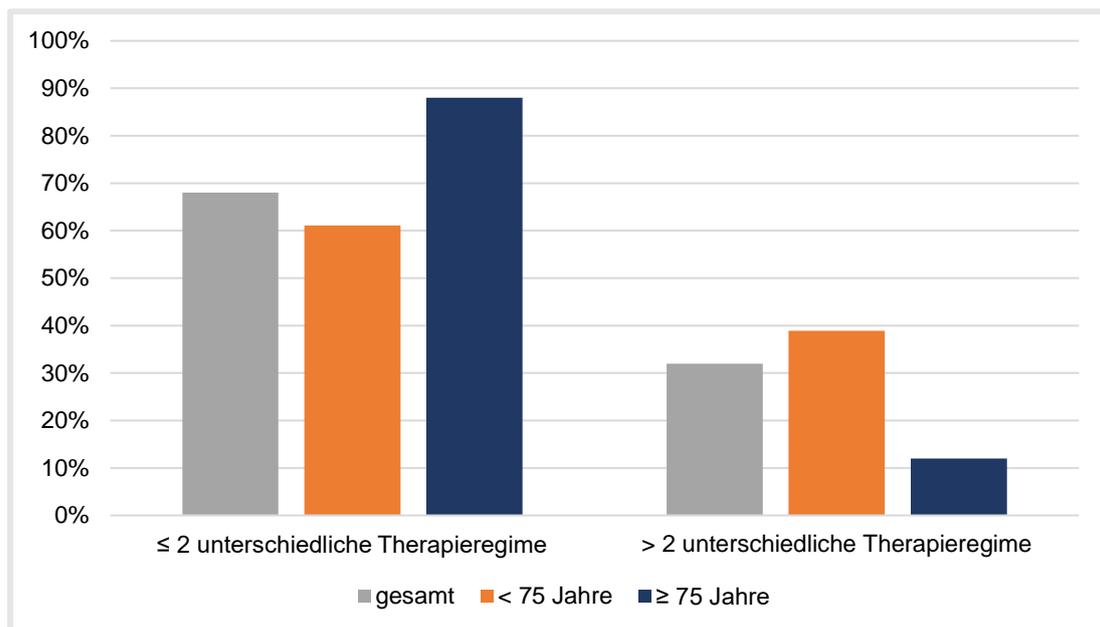


Abbildung 7: Anzahl unterschiedlicher eingesetzter Therapieregime im Altersgruppenvergleich

3.4.3 Therapielinienanzahl

Das Gesamtkollektiv wurde im Median mit 2 Therapielinien behandelt. Auf die einzelnen Altersgruppen bezogen waren es 2,5 Linien im Kollektiv der jüngeren und eine Linie im Kollektiv der älteren Patienten. Der Unterschied der im Median eingesetzten Therapielinien war mit einem p-Wert von 0,002 signifikant.

Die Hälfte der jüngeren Patienten wurde mit mindestens 3 Therapielinien behandelt, wohingegen mehr als die Hälfte der älteren Patienten nur eine Therapielinie erhielt. Bei weniger als 10% der Patienten ≥ 75 Jahre kamen 4 oder mehr Therapielinien zum Einsatz (s. Abb. 8). Die unterschiedliche Therapielinienanzahl in den beiden Altersgruppen erwies sich als statistisch signifikant ($p = 0,027$).

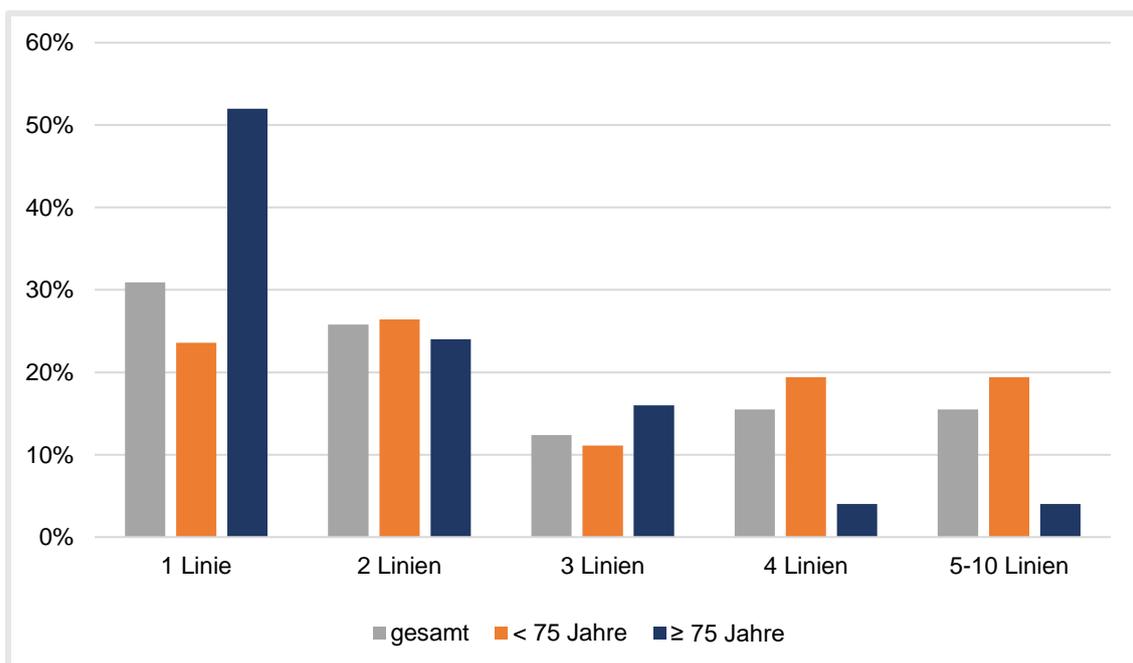


Abbildung 8: prozentuale Häufigkeiten der Anzahl erhaltener Therapielinien im Altersgruppenvergleich

3.4.4 Therapiedauer

Die mediane Therapiedauer belief sich auf 208 Tage. Dabei zeigte sich erneut ein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen ($p = 0,001$). Patienten < 75 Jahre wurden im Median 260 Tage therapiert, Patienten ≥ 75 Jahre dagegen 88 Tage. Die mediane Therapiedauer der jüngeren Patienten war somit dreifach länger als die der älteren Patienten (s. Abb. 9).

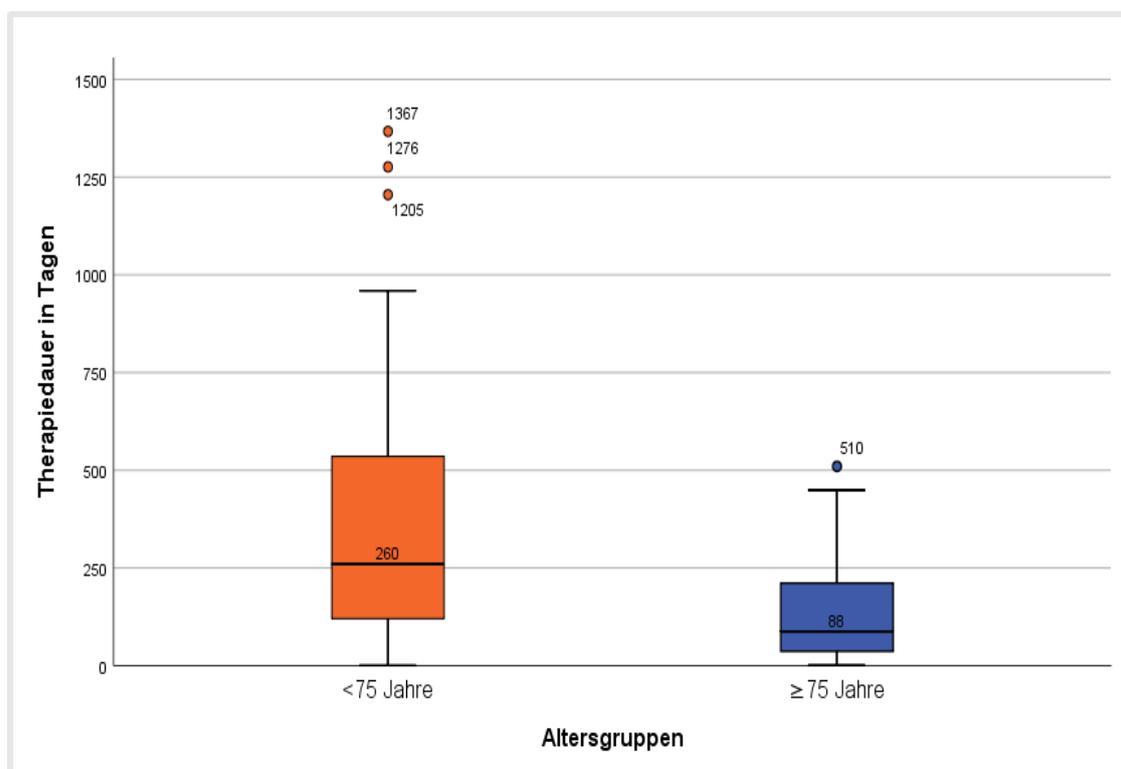


Abbildung 9: Therapiedauer im Altersgruppenvergleich

Insgesamt wurde 264-mal eine Therapielinie beendet. Der häufigste Beendigungsgrund war ein Progress des Tumorleidens unter Therapie (33%), gefolgt von Toxizität (23,5%) oder Versterben des Patienten (19,3%). Unterschiede im Auftreten der Beendigungsgründe zwischen den Alterskollektiven erwiesen sich als statistisch nicht signifikant ($p = 0,291$, s. Abb. 10).

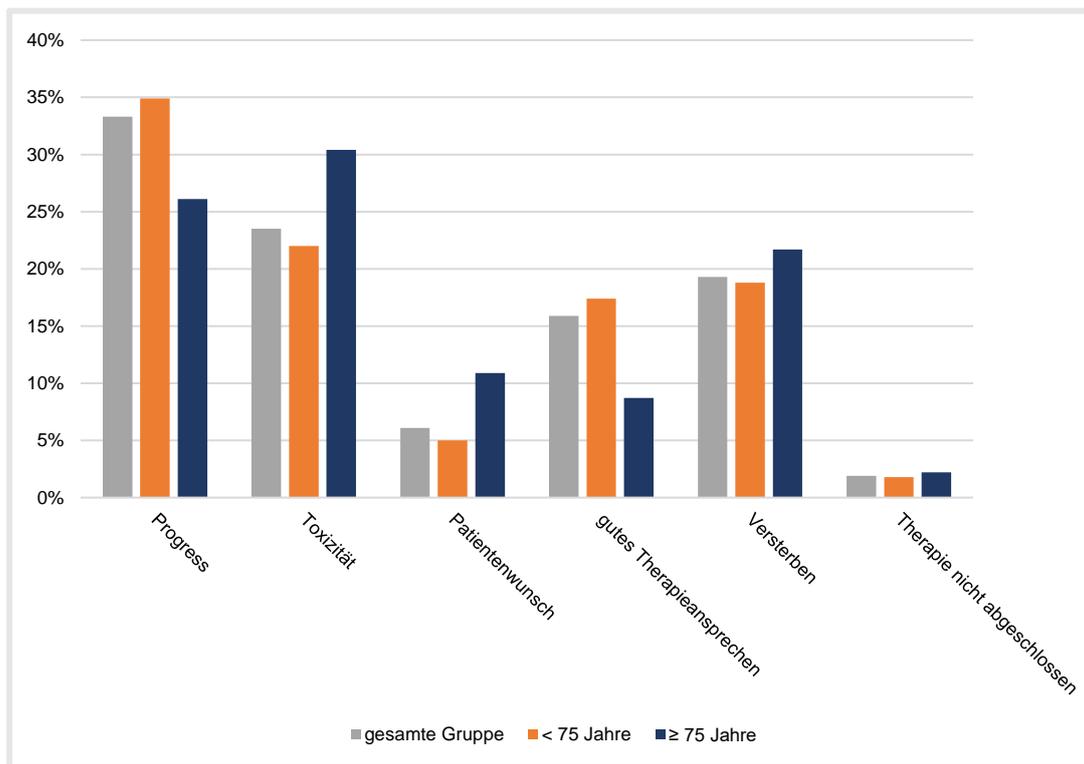


Abbildung 10: prozentuale Häufigkeiten der Beendigungsgründe der Therapielinien im Altersgruppenvergleich

3.4.5 Therapiepausen

Insgesamt wurden 34 Therapiepausen von ≥ 6 Wochen erfasst. Die Pausen verteilten sich auf 20 Patienten, 16 davon waren jünger als 75 Jahre, 4 dagegen gehörten der Gruppe ≥ 75 Jahre an. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von Therapiepausen zwischen den beiden Altersgruppen festgestellt werden ($p = 0,508$).

Der mit Abstand häufigste Grund für eine Pause stellte ein gutes Therapieansprechen (27-mal) dar. Toxizität und Patientenwunsch bedingten lediglich jeweils ca. 10% der Pausen. Die Verteilung der Pausengründe unterschied sich nicht zwischen den Altersgruppen ($p = 0,389$).

Auch die mediane Pausenanzahl bei Patienten mit Therapiepausen wies keinen signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen auf ($p = 0,059$), wenngleich numerisch deutliche Unterschiede feststellbar waren. Die mediane Pausenanzahl für Patienten ≥ 75 Jahre belief sich auf eine Pause, Patienten jünger als 75 Jahre hatten im Median 2 Pausen. 11 der 20 Patienten, darunter alle Patienten ≥ 75 Jahre, hatten nur eine Therapiepause. Die übrigen 9 Patienten hatten 2 oder 3 Therapiepausen und waren alle jünger als 75 Jahre.

Im Median dauerte eine Pause 134 Tage. Die mediane Pausendauer der jüngeren Patienten war mit 148 Tagen mehr als doppelt so lang wie die der älteren Patienten (70 Tage). Der Vergleich der Pausendauer wies mit einem p-Wert von 0,134 jedoch keine Signifikanz auf. Dies ist womöglich der geringen Fallzahl geschuldet.

3.5 Toxizität

Die mittlere Anzahl toxisch bedingter Nebenwirkungen war in beiden Altersgruppen gleich ($p = 0,127$). Sie lag für das Gesamtkollektiv bei 1,1 pro Patient. Hämatologische Toxizität wurde bei 52,6% (51 Patienten) des Gesamtkollektives beobachtet, nicht-hämatologische Toxizität bei 43,3% (42 Patienten). Diese Beobachtungen unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den Altersgruppen ($p = 0,144$ und $p = 0,699$, s. Abb. 11).

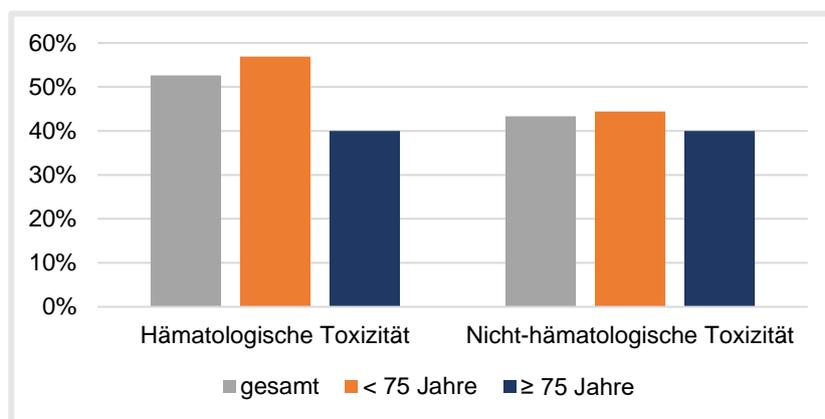


Abbildung 11: prozentuale Häufigkeiten hämatologischer und nicht-hämatologischer Toxizität im Altersgruppenvergleich

Auch bei genauerer Betrachtung der Verteilung der einzelnen nicht-hämatotoxischen Nebenwirkungen ergab sich kein signifikanter Unterschied (s. Tab. 2).

Tabelle 2: Häufigkeiten der unterschiedlichen nicht-hämatotoxischen Nebenwirkungen

Art der Toxizität	Gesamtkollektiv	Patienten < 75 Jahre	Patienten ≥ 75 Jahre	p-Wert
Polyneuropathie	18,6% (18 Patienten)	20,8% (15 Patienten)	12% (3 Patienten)	0,389
Gastrointestinale Toxizität	29,9% (29 Patienten)	30,6% (22 Patienten)	28% (7 Patienten)	0,810
Allergie	5,2% (5 Patienten)	5,6% (4 Patienten)	4% (1 Patient)	1,000
Cholinerges Syndrom	2,1% (2 Patienten)	2,8% (2 Patienten)	0% (0 Patienten)	1,000

3.6 Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier

3.6.1 Gesamtkollektiv

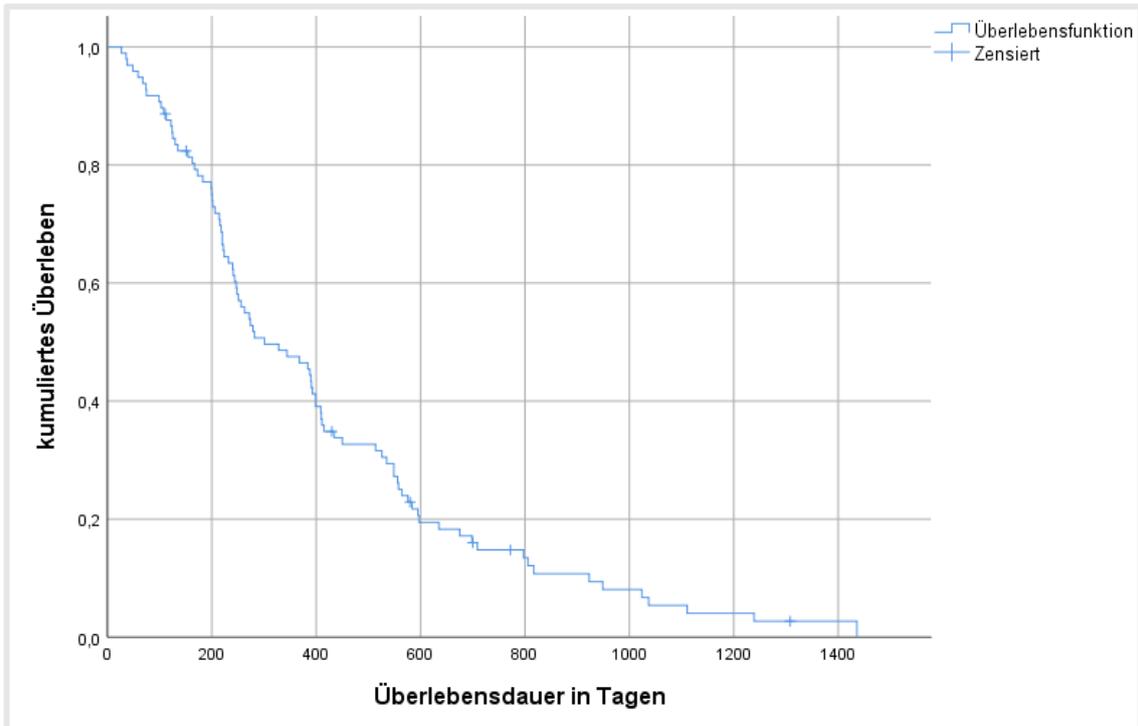


Abbildung 12: Überlebensdauer des Gesamtkollektives seit palliativer Diagnose

Die mediane Überlebenszeit des Gesamtkollektives betrug 301 Tage (9,9 Monate) nach palliativer Diagnosestellung (95%-Konfidenzintervall (KI): 186,8 – 415,2 Tage). Die kürzeste beobachtete Überlebensdauer betrug 27 Tage, die längste 1436 Tage. Das 1-Jahresüberleben betrug 48%, das 2-Jahresüberleben 15%, nach 3 Jahren lebten noch 5% aller Patienten (s. Abb. 12).

3.6.2 Altersgruppen

Die Überlebensdauer unterschied sich signifikant zwischen den beiden Altersgruppen ($p = 0,001$): Patienten < 75 Jahre überlebten im Median 388 Tage (12,7 Monate, 95%-KI: 266,4 – 509,6 Tage), Patienten ≥ 75 Jahre dagegen 232 Tage (7,6 Monate, 95%-KI: 159,1 – 304,9 Tage).

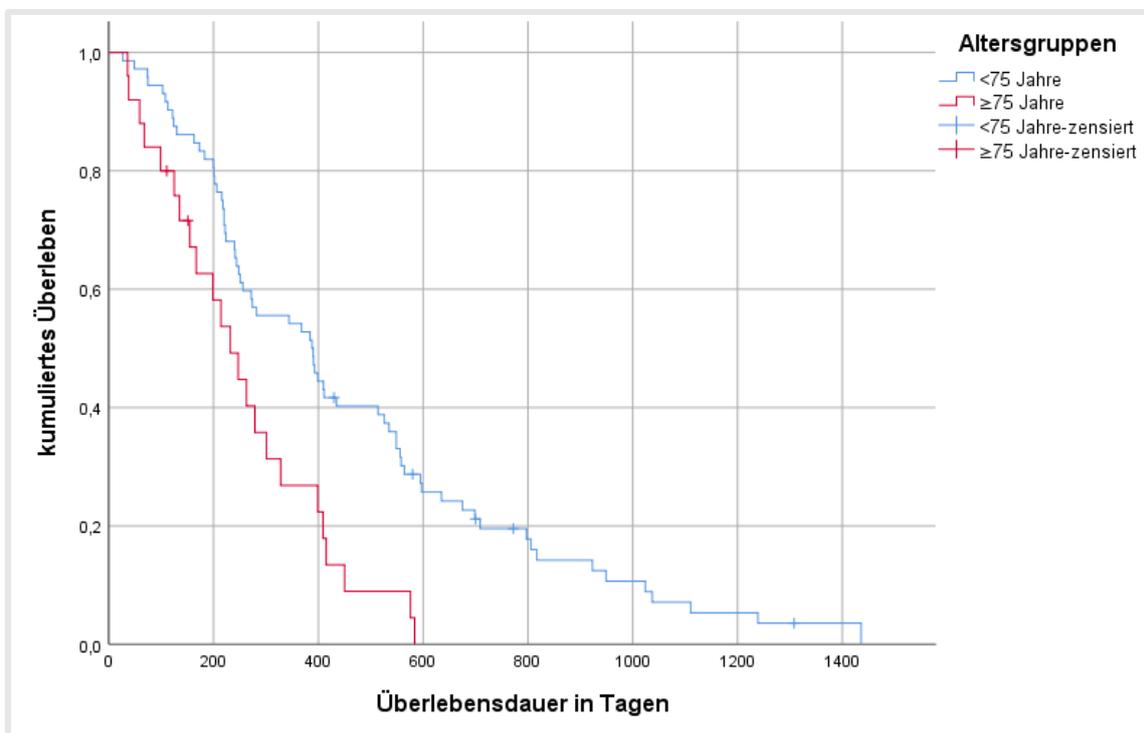


Abbildung 13: Überlebensdauer der beiden Alterskollektive seit palliativer Diagnose

Das 1-Jahresüberleben belief sich bei den jüngeren Patienten auf 54%, bei den älteren Patienten war es halb so groß (27%). Nach 2 Jahren waren ausschließlich 20% der Patienten < 75 Jahren am Leben. Nach 3 Jahren lebten nur noch 7% dieser Patienten. Kein Patient ≥ 75 Jahre lebte länger als 2 Jahre (s. Abb. 13).

3.6.3 Anzahl eingesetzter Zytostatika

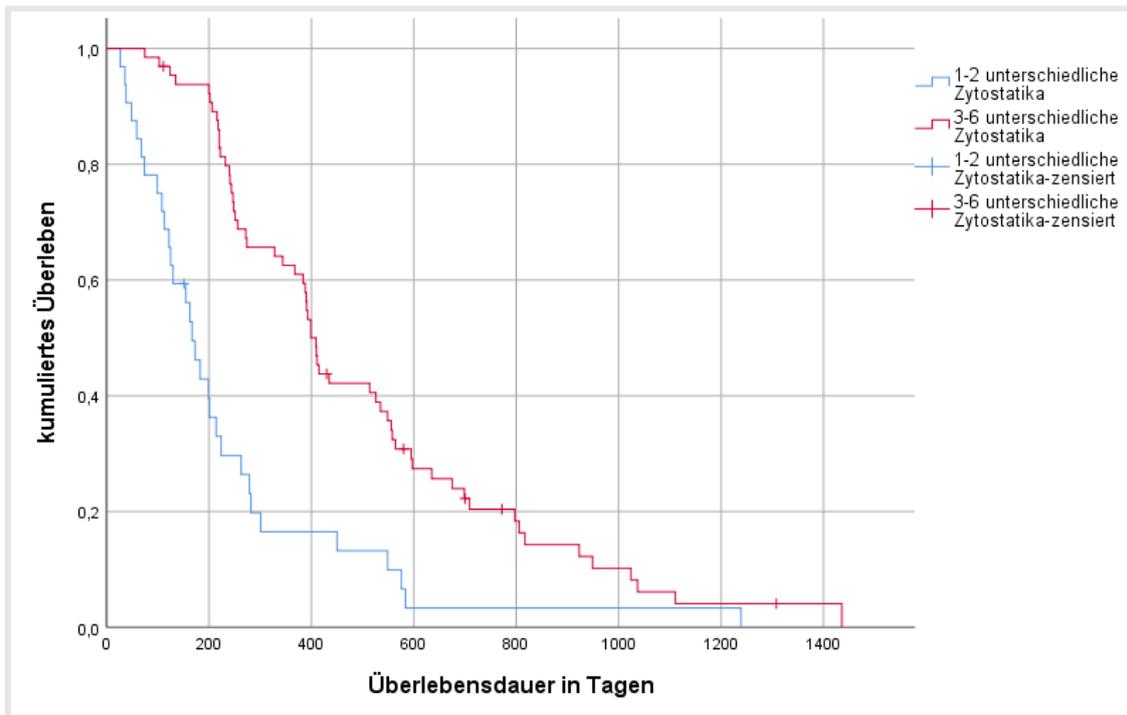


Abbildung 14: Überlebensdauer hinsichtlich Anzahl an unterschiedlichen eingesetzten Zytostatika

Verglich man die Überlebenszeit der Patienten, die 1-2 verschiedene Zytostatika erhielten, mit der Überlebenszeit der Patienten, denen 3-6 verschiedene Zytostatika verabreicht wurden, konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p < 0,001$, s. Abb. 14).

In der Gruppe der Patienten < 75 Jahre stellte sich dieses Ergebnis in gleicher Weise dar. Der Unterschied der Überlebensdauer war ebenfalls mit einem p-Wert von $< 0,001$ statistisch signifikant (s. Abb. 15). Die Überlebensdauer der Patienten ≥ 75 Jahre unterschied sich nicht signifikant in Abhängigkeit von der Anzahl der verabreichten Zytostatika ($p = 0,585$, s. Abb. 16). Die Kurven der Patienten ≥ 75 Jahre verlaufen zwar sichtbar getrennt, da allerdings nur 8 Patienten ≥ 75 Jahre 3-6 verschiedene Zytostatika erhielten, scheint die Fallzahl für statistische Aussagen zu gering.

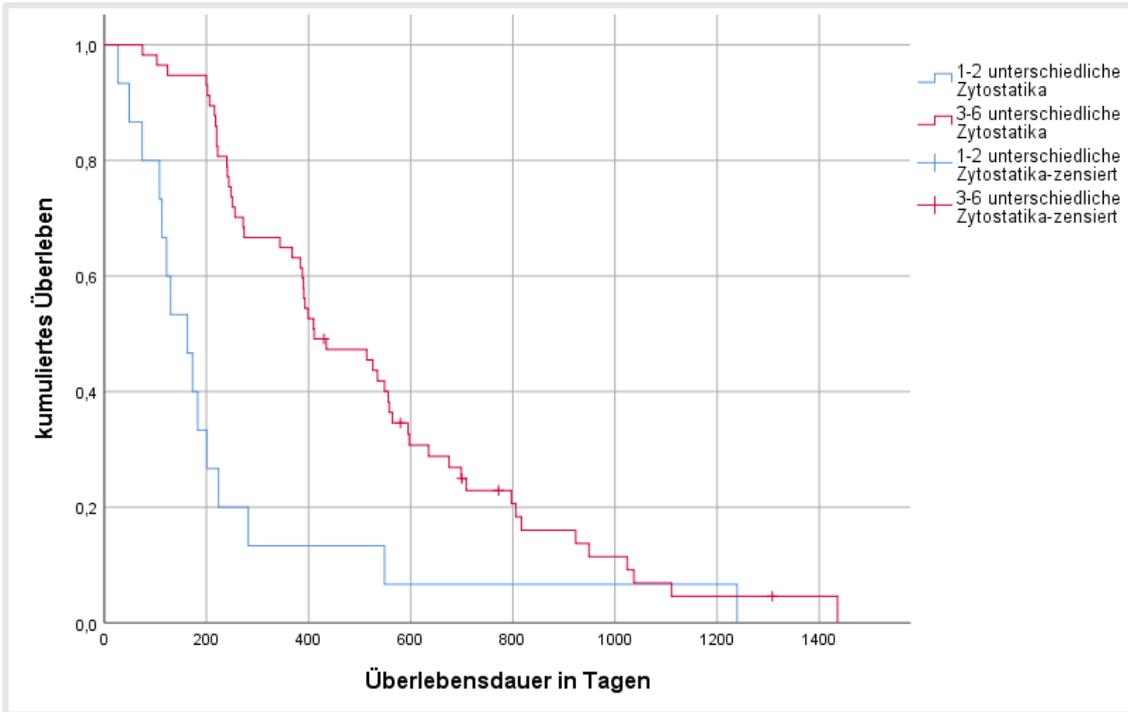


Abbildung 15: Überlebensdauer der Patienten < 75 Jahre hinsichtlich Anzahl an unterschiedlichen eingesetzten Zytostatika

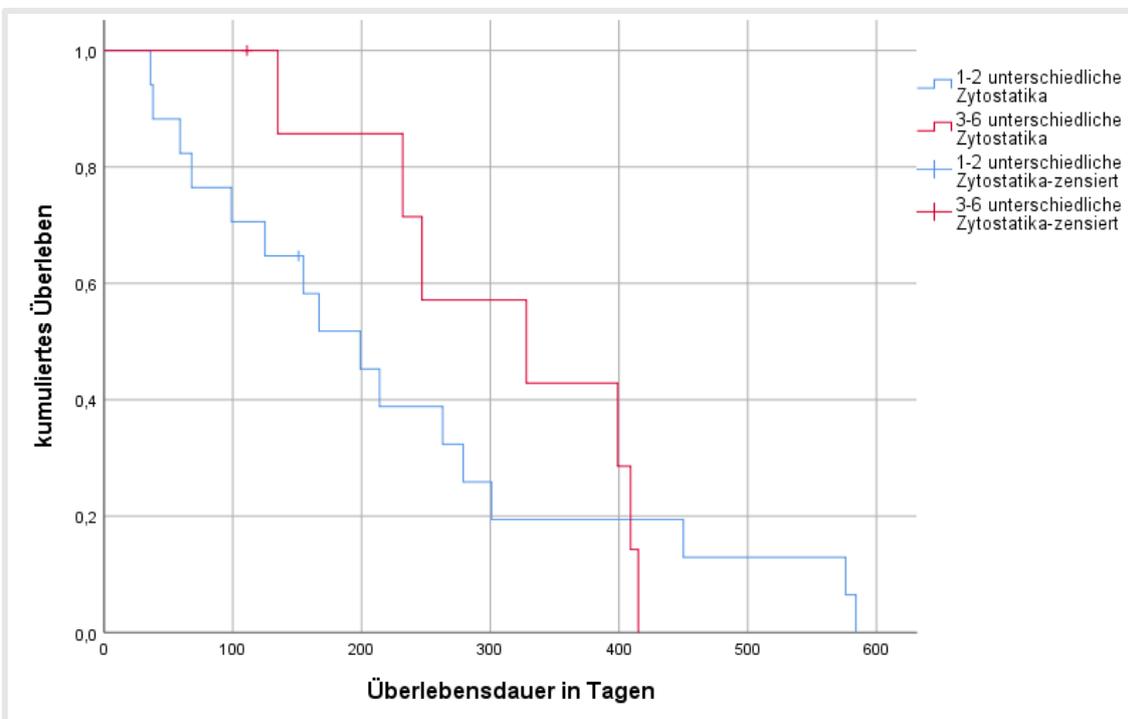


Abbildung 16: Überlebensdauer der Patienten ≥ 75 Jahre hinsichtlich Anzahl an unterschiedlichen eingesetzten Zytostatika

Eine Therapie, die 3-6 Zytostatika beinhaltete, verlängerte das mediane Überleben. Das längste mediane Überleben wiesen Patienten < 75 Jahre auf, die mit 3-6 unterschiedlichen Zytostatika behandelt wurden (s. Tab. 3).

Tabelle 3: mediane Überlebensdauer hinsichtlich unterschiedlicher Anzahl eingesetzter Zytostatika

	Anzahl	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall
gesamte Gruppe	1-2 Zytostatika	167 Tage	129,9 – 204,1 Tage
	3-6 Zytostatika	409 Tage	384,5 – 433,5 Tage
< 75 Jahre	1-2 Zytostatika	163 Tage	98,6 – 227,4 Tage
	3-6 Zytostatika	411 Tage	270,6 – 551,4 Tage
≥ 75 Jahre	1-2 Zytostatika	199 Tage	125,1 – 272,9 Tage
	3-6 Zytostatika	328 Tage	120,1 – 535,7 Tage

Das 1- und 2-Jahresüberleben stieg unter Therapie mit 3-6 unterschiedlichen verabreichten Zytostatika an. Bei Betrachtung der einzelnen Altersgruppen ließ sich ebenfalls ein Anstieg des 1-Jahresüberleben bei einer höheren Anzahl an eingesetzten Zytostatika verzeichnen (s. Tab. 4).

Tabelle 4: Jahresüberlebensraten hinsichtlich unterschiedlicher Anzahl eingesetzter Zytostatika

	Anzahl	1-Jahres-überleben	2-Jahres-überleben	3-Jahres-überleben
gesamte Gruppe	1-2 Zytostatika	17%	3%	3%
	3-6 Zytostatika	62%	21%	6%
< 75 Jahre	1-2 Zytostatika	13%	7%	7%
	3-6 Zytostatika	65%	23%	7%
≥ 75 Jahre	1-2 Zytostatika	20%	0%	0%
	3-6 Zytostatika	43%	0%	0%

3.6.4 Anzahl unterschiedlicher Therapieregime

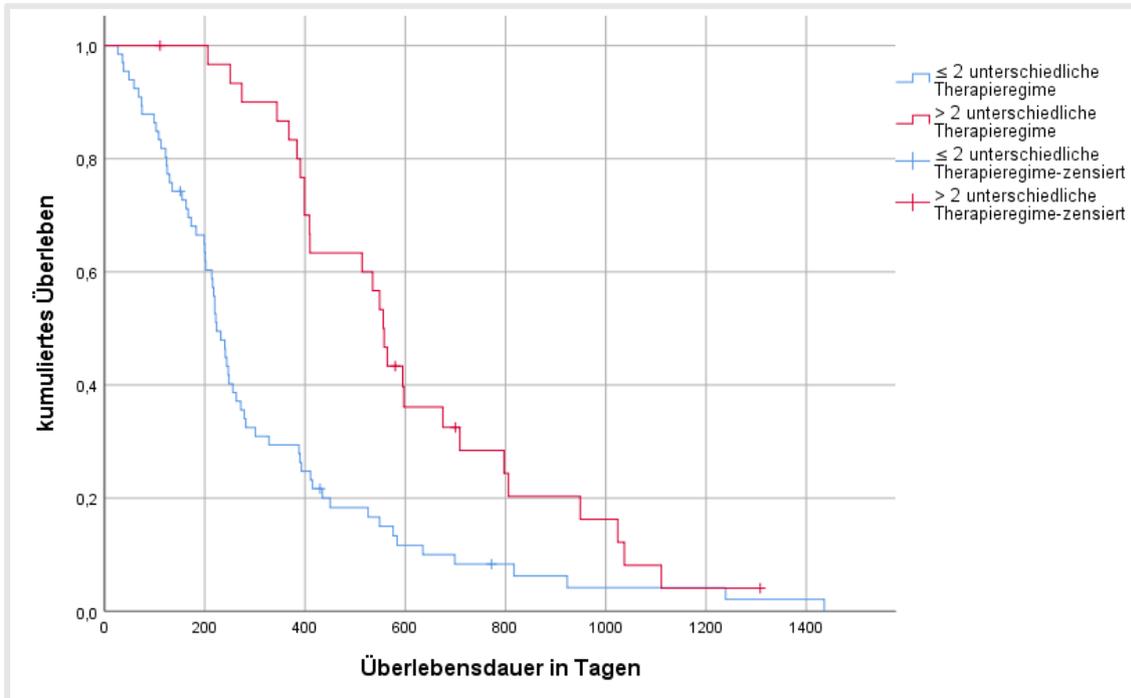


Abbildung 17: Überlebensdauer hinsichtlich Anzahl an unterschiedlichen eingesetzten Therapieregimen

Patienten, die mit mehr als 2 unterschiedlichen Therapieregimen behandelt wurden, lebten signifikant länger ($p < 0,001$, s. Abb. 17). Berechnungen, die nach Alterskollektiven getrennt durchgeführt wurden, ergaben für das Kollektiv der Patienten < 75 Jahre ebenfalls einen signifikanten Überlebenszeitunterschied ($p = 0,002$, s. Abb. 18). In der Gruppe der Patienten ≥ 75 Jahre konnte dieser nicht nachgewiesen werden, da sie mit 25 Patienten eine zu kleine Stichprobe für statistisch signifikante Aussagen darstellte ($p = 0,435$, s. Abb. 19).

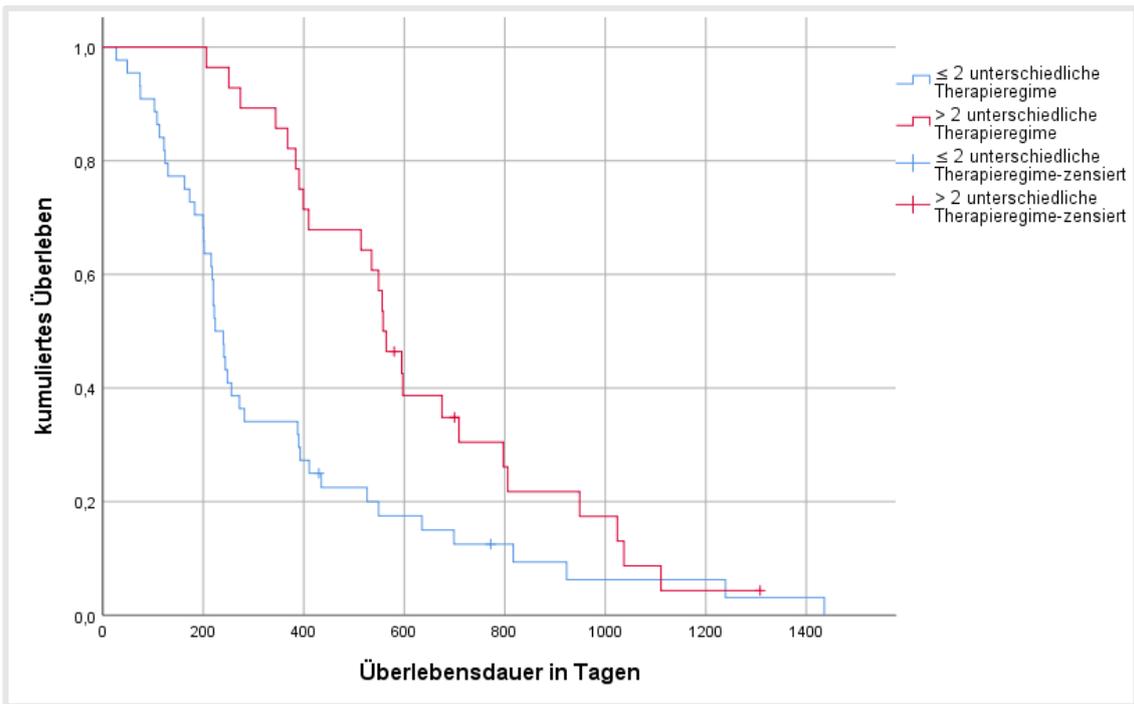


Abbildung 18: Überlebensdauer der Patienten < 75 Jahre hinsichtlich Anzahl an unterschiedlichen eingesetzten Therapieregimen

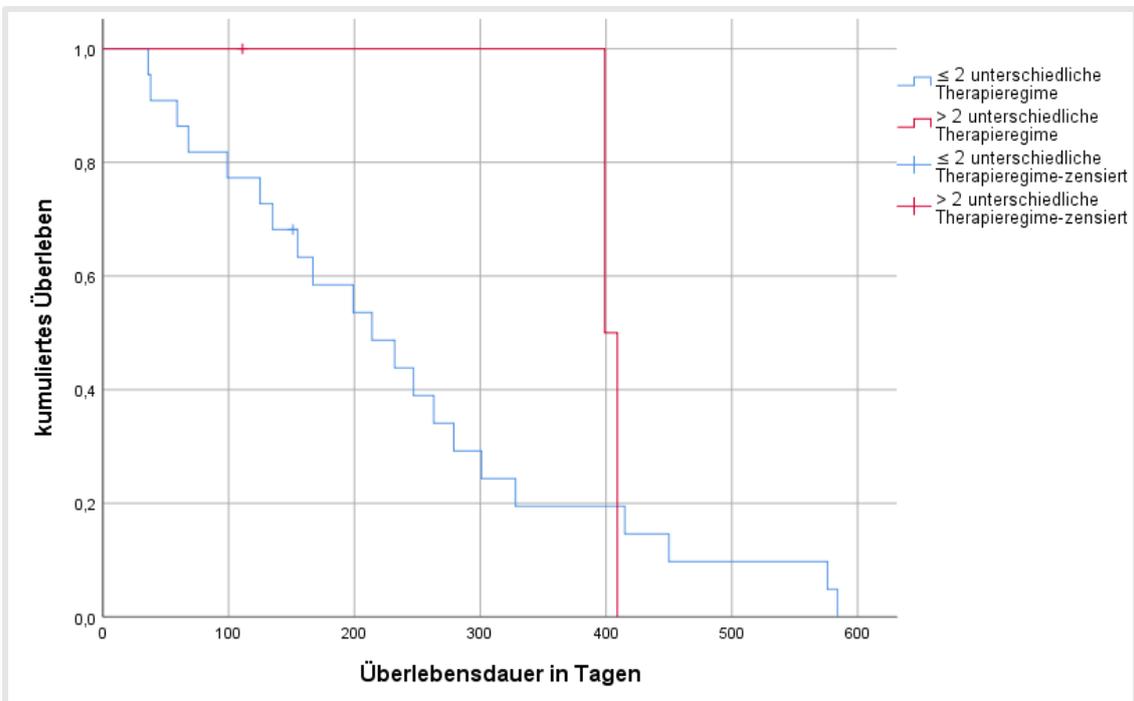


Abbildung 19: Überlebensdauer der Patienten ≥ 75 Jahre hinsichtlich Anzahl an unterschiedlichen eingesetzten Therapieregimen

Die mediane Überlebenszeit stieg in allen beobachteten Gruppen, sofern mehr als 2 Therapieregime verwendet wurden. Das längste mediane Überleben wiesen Patienten < 75 Jahre auf, die mehr als 2 unterschiedliche Therapieregime erhielten (s. Tab. 5).

Tabelle 5: mediane Überlebensdauer hinsichtlich unterschiedlicher Anzahl eingesetzter Therapieregime

	Anzahl	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall
gesamte Gruppe	≤ 2 Therapieregime	224 Tage	198,2 – 249,8 Tage
	> 2 Therapieregime	556 Tage	517,1 – 594,9 Tage
< 75 Jahre	≤ 2 Therapieregime	224 Tage	199,9 – 248,1 Tage
	> 2 Therapieregime	558 Tage	499,6 – 616,4 Tage
≥ 75 Jahre	≤ 2 Therapieregime	214 Tage	119,2 – 308,8 Tage
	> 2 Therapieregime	399 Tage	zu geringe Fallzahl (n=3)

Der prozentuale Anteil an Patienten, die 1, 2 und 3 Jahre überlebten, war ebenfalls größer, wenn mehr als 2 unterschiedliche Regime eingesetzt wurden (s. Tab. 6).

Tabelle 6: Jahresüberlebensraten hinsichtlich unterschiedlicher Anzahl eingesetzter Therapieregime

	Anzahl	1-Jahres-überleben	2-Jahres-überleben	3-Jahres-überleben
gesamte Gruppe	≤ 2 Therapieregime	29%	8%	4%
	> 2 Therapieregime	87%	29%	4%
< 75 Jahre	≤ 2 Therapieregime	34%	13%	6%
	> 2 Therapieregime	86%	31%	9%
≥ 75 Jahre	≤ 2 Therapieregime	20%	0%	0%
	> 2 Therapieregime	zu geringe Fallzahl (n=3)		

3.6.5 Folfirinox-Therapie

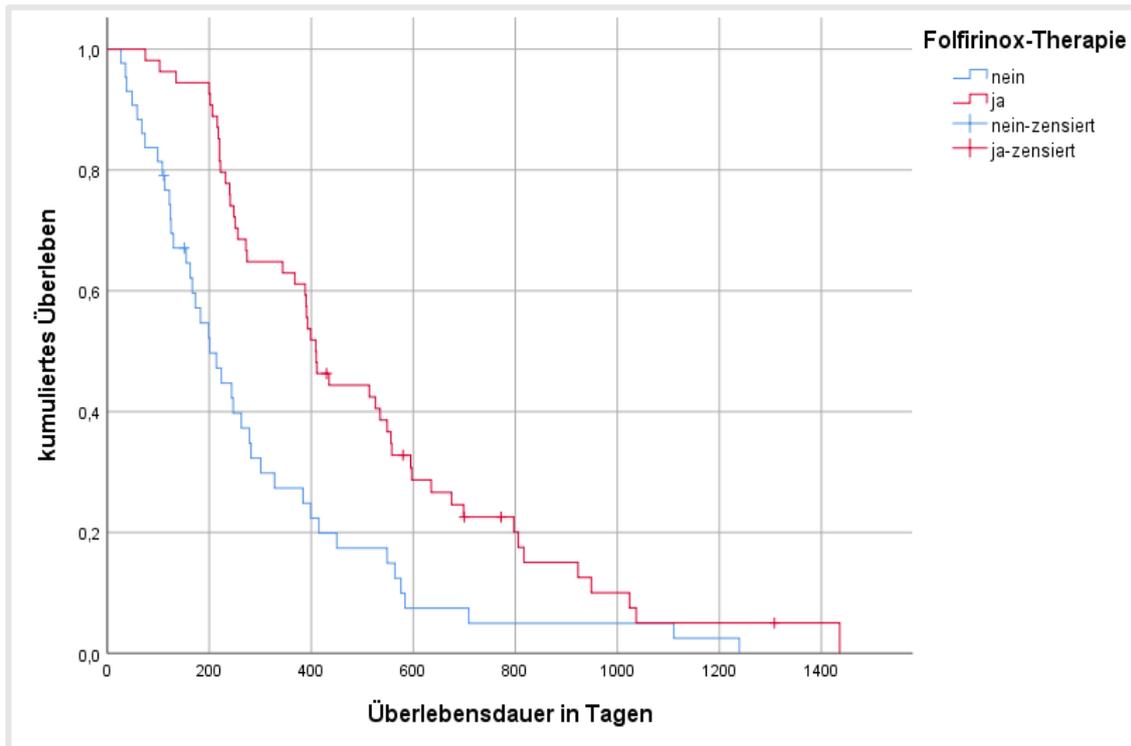


Abbildung 20: Überlebensdauer hinsichtlich einer Folfirinox-Therapie

Patienten, die unter anderem mit Folfirinox therapiert wurden, lebten signifikant länger ($p = 0,001$). Ihr medianes Überleben betrug 409 Tage (95%-KI: 356,6 – 461,4 Tage). Patienten, die im Verlauf der Therapie nie Folfirinox erhielten, lebten dagegen 201 Tage (95%-KI: 138,4 – 263,6 Tage, s. Abb. 20). Auch die Jahresüberlebensraten waren unter Folfirinox-Therapie höher (s. Tab. 7).

Tabelle 7: Jahresüberlebensraten hinsichtlich Folfirinox-Therapie

Folfirinox	1-Jahres-überleben	2-Jahres-überleben	3-Jahres-überleben
erhalten	63%	23%	5%
nicht erhalten	28%	5%	5%

3.6.6 Folfiri-Therapie

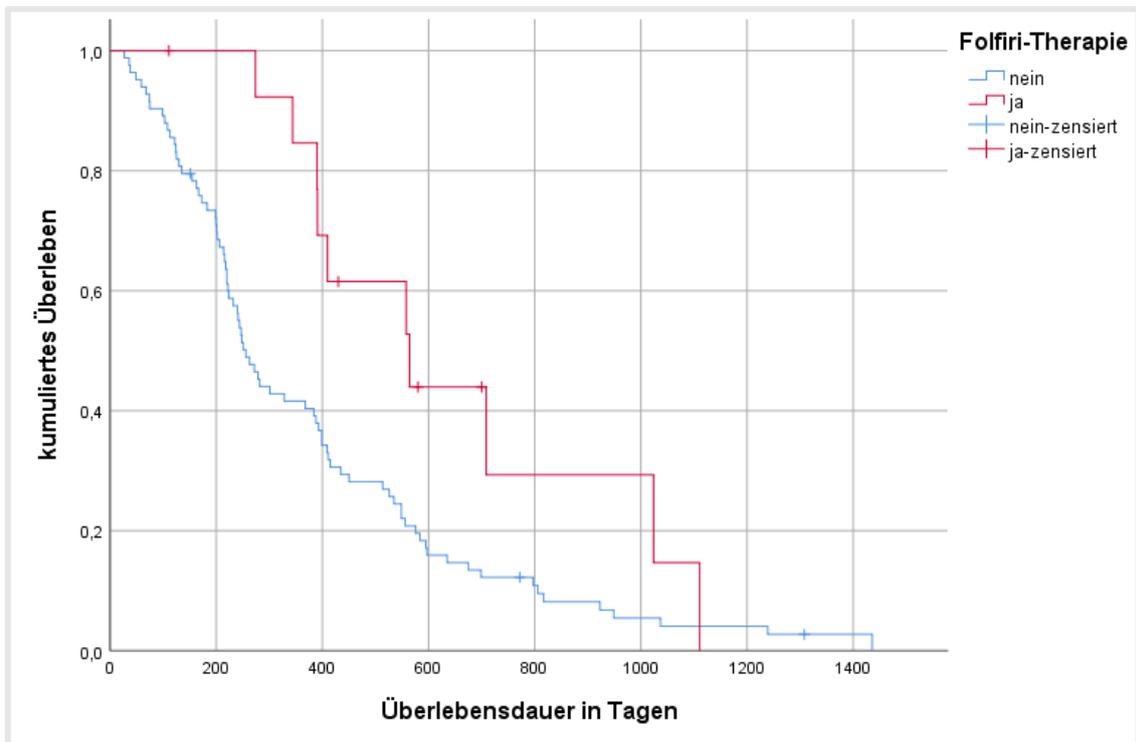


Abbildung 21: Überlebensdauer hinsichtlich einer Folfiri-Therapie

Wurden Patienten im Verlauf unter anderem mit einer Folfiri-Therapie behandelt, war ihr Überleben signifikant länger ($p = 0,021$). Das mediane Überleben unterschied sich mit 564 Tagen (95%-KI: 319,2 – 808,8 Tage) zu 256 Tagen (95%-KI: 215,7 – 296,3 Tage) deutlich (s. Abb. 21).

3.6.7 5-FU Monotherapie

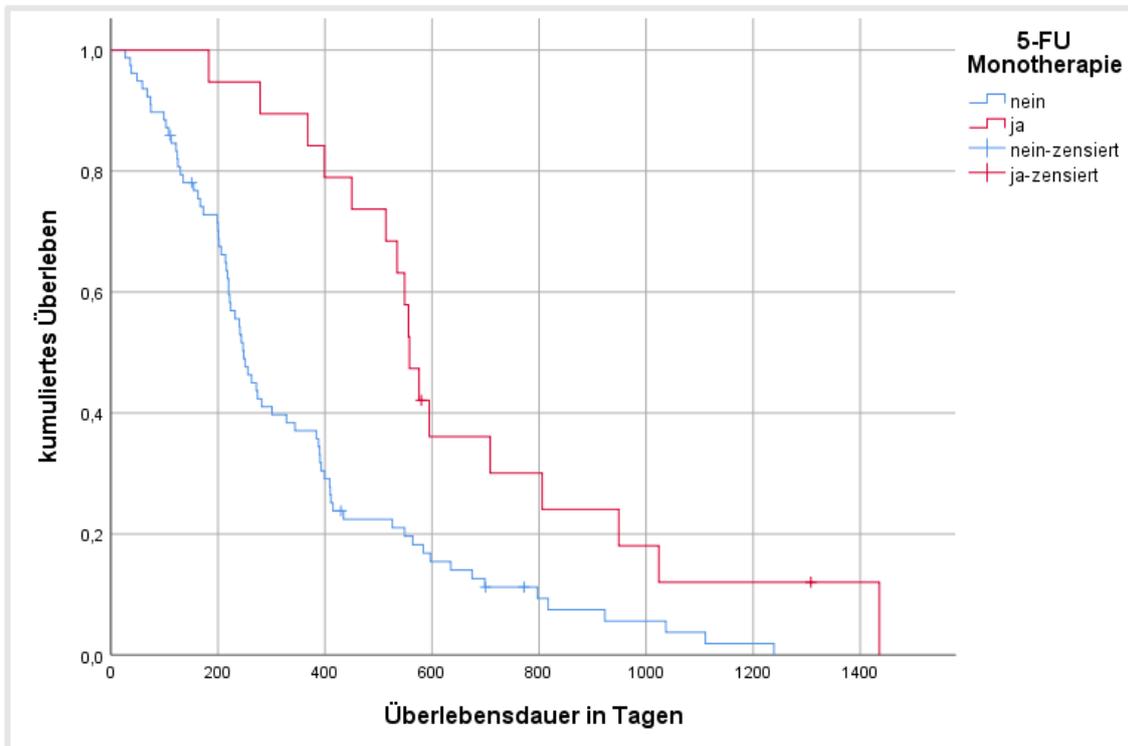


Abbildung 22: Überlebensdauer hinsichtlich einer 5-FU Monotherapie

Für Patienten, die unter anderem mit einer 5-FU Monotherapie behandelt wurden, zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied der Überlebensdauer ($p = 0,001$). Diese Patienten lebten im Median 558 Tage (95%-KI: 519,6 – 596,4 Tage). Im Gegensatz dazu belief sich die mediane Überlebensdauer von Patienten, die im Krankheitsverlauf dieses Regime nie erhielten, auf 248 Tage (95%-KI: 215,1 – 280,9 Tage, s. Abb. 22).

3.6.8 Anzahl an Therapielinien

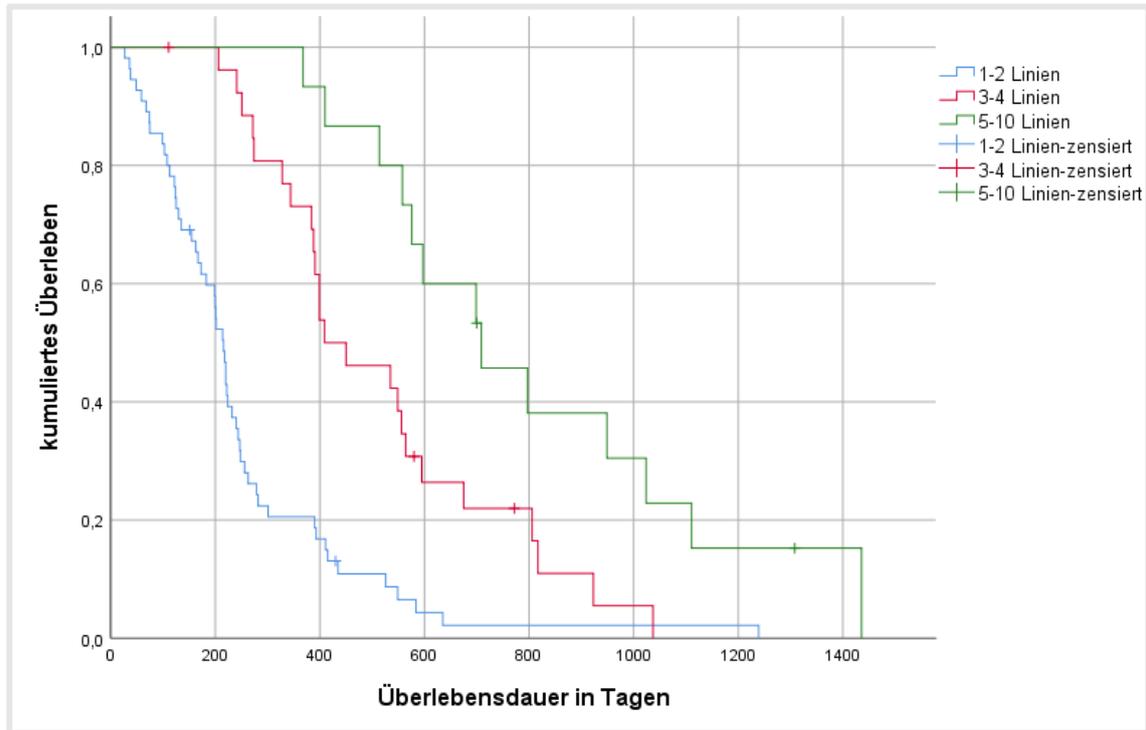


Abbildung 23: Überlebensdauer hinsichtlich Anzahl an erhaltenen Therapielinien

Die Anzahl an erhaltenen Therapielinien beeinflusste die Überlebensdauer. Der Unterschied zwischen einer Behandlung mit 1-2 Therapielinien und einer Behandlung mit 3-4 oder 5-10 Linien war jeweils mit einem p-Wert von $< 0,001$ statistisch signifikant. Der Unterschied zwischen der Behandlung mit 3-4 oder 5-10 Linien wies ebenfalls statistische Signifikanz auf ($p = 0,007$, s. Abb. 23).

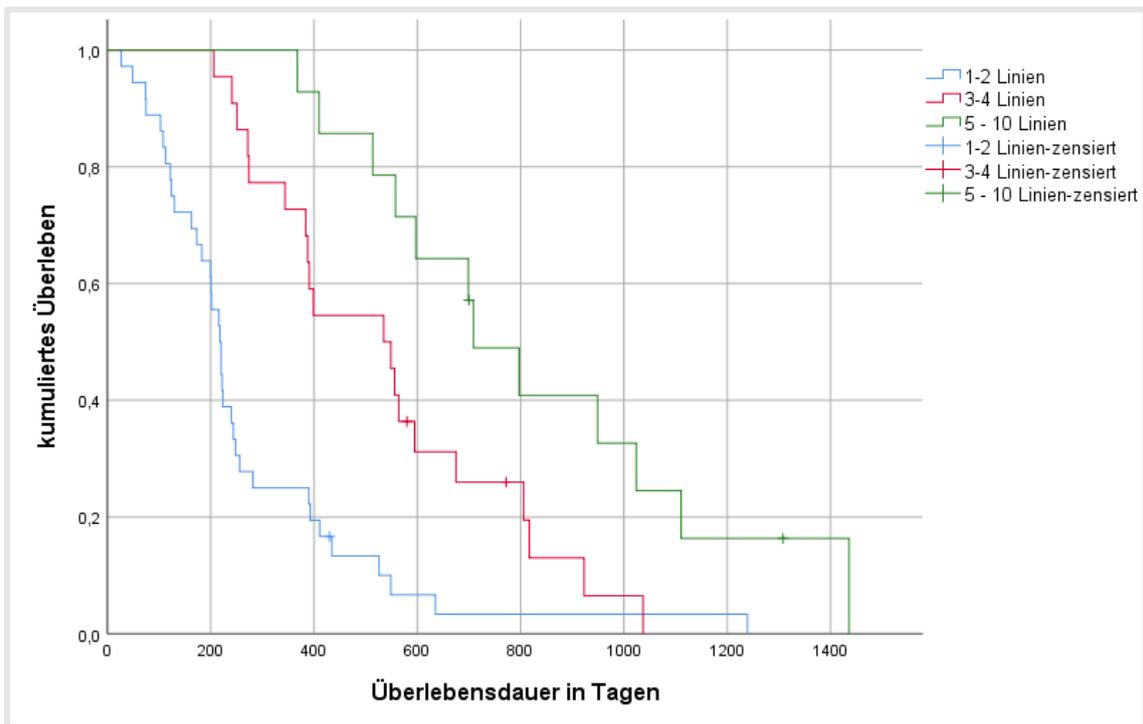


Abbildung 24: Überlebensdauer der Patienten < 75 Jahre hinsichtlich Anzahl an erhaltenen Therapielinien

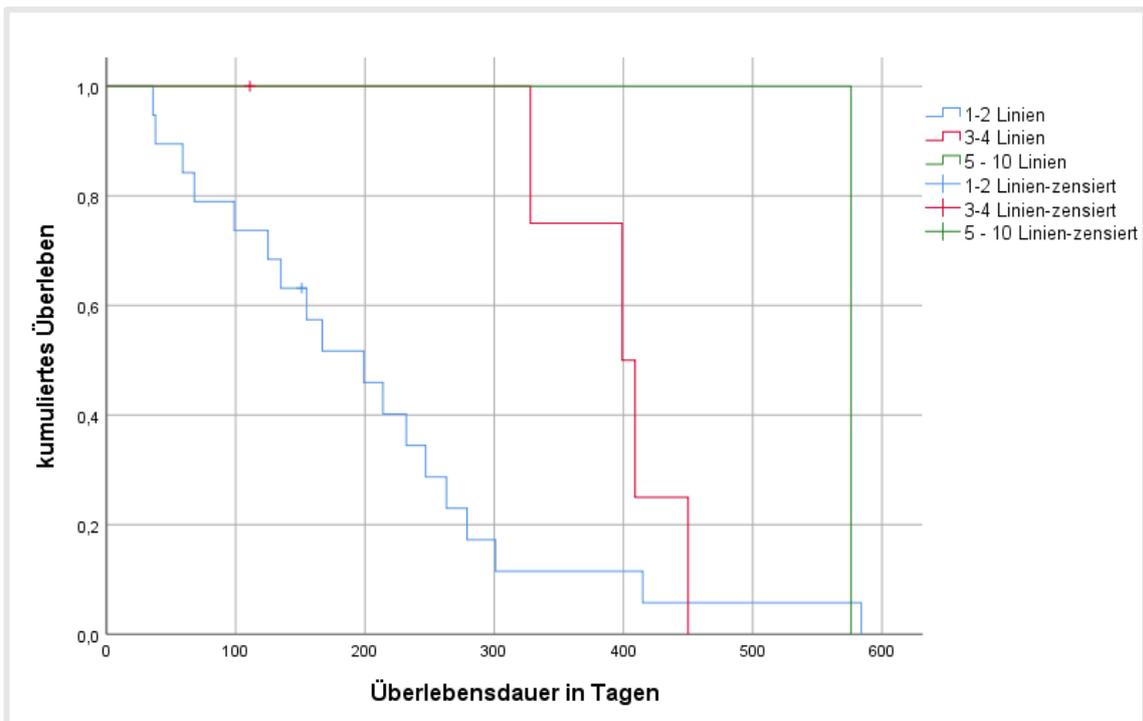


Abbildung 25: Überlebensdauer der Patienten ≥ 75 Jahre hinsichtlich Anzahl an erhaltenen Therapielinien

Im Kollektiv der Patienten < 75 Jahre konnte ebenfalls eine Signifikanz für die oben genannten Unterschiede nachgewiesen werden. In der Gruppe der Patienten ≥ 75 Jahre trat diese Signifikanz aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht auf, allerdings erhielten nur 6 Patienten dieser Gruppe mehr als 2 Therapielinien (s. Tab. 8, Abb. 24/25).

Tabelle 8: p-Werte der Überlebensdauer hinsichtlich unterschiedlicher Anzahl verwendeter Therapielinien

Verglichene Therapielinienzahl	p-Wert	
	< 75 Jahre	≥ 75 Jahre
1-2 Therapielinien / 3-4 Therapielinien	< 0,001	0,082
1-2 Therapielinien / 5-10 Therapielinien	< 0,001	0,274
3-4 Therapielinien / 5-10 Therapielinien	0,016	0,156

Auf das Gesamtkollektiv bezogen überlebten Patienten, die 5-10 Therapielinien erhielten, mit einem medianen Überleben von 709 Tagen (95%-KI: 474,5 – 943,5 Tage) am längsten. Die kürzeste mediane Überlebensdauer mit 216 Tagen (95%-KI: 195,6 – 236,4 Tage) wiesen Patienten auf, die lediglich mit bis zu 2 Therapielinien behandelt wurden. Unter einer Behandlung mit 3-4 verschiedenen Linien überlebten die Patienten im Median 409 Tage (95%-KI: 265,1 – 552,9 Tage). In den einzelnen Alterskollektiven stellte sich dieser Zusammenhang ebenso dar (s. Tab. 9).

Tabelle 9: mediane Überlebensdauer hinsichtlich unterschiedlicher Anzahl verwendeter Therapielinien

	Anzahl	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall
< 75 Jahre	1-2 Therapielinien	218 Tage	191,5 – 244,5 Tage
	3-4 Therapielinien	535 Tage	345,4 – 724,6 Tage
	5-10 Therapielinien	709 Tage	548,7 – 869,3 Tage
≥ 75 Jahre	1-2 Therapielinien	199 Tage	120,5 – 277,5 Tage
	3-4 Therapielinien	399 Tage	319,6 – 478,4 Tage
	5-10 Therapielinien	576 Tage	zu geringe Fallzahl (n=1)

In gleichem Sinne wurde das 1-, 2- und 3-Jahresüberleben von der Anzahl an Therapielinien beeinflusst. Mehr als ein Fünftel der Patienten, die mit 5 oder mehr Therapielinien behandelt wurden, überlebten 3 Jahre oder länger (s. Tab. 10).

Tabelle 10: Jahresüberlebensraten hinsichtlich unterschiedlicher Anzahl verwendeter Therapielinien

	Anzahl	1-Jahres-überleben	2-Jahres-überleben	3-Jahres-überleben
gesamte Gruppe	1-2 Therapielinien	21%	2%	2%
	3-4 Therapielinien	73%	22%	0%
	5-10 Therapielinien	100%	47%	23%
< 75 Jahre	1-2 Therapielinien	25%	3%	3%
	3-4 Therapielinien	73%	26%	0%
	5-10 Therapielinien	100%	50%	25%
≥ 75 Jahre	1-2 Therapielinien	12%	0%	0%
	3-4 Therapielinien	75%	0%	0%
	5-10 Therapielinien	zu geringe Fallzahl (n=1)		

3.6.9 Therapiepausen

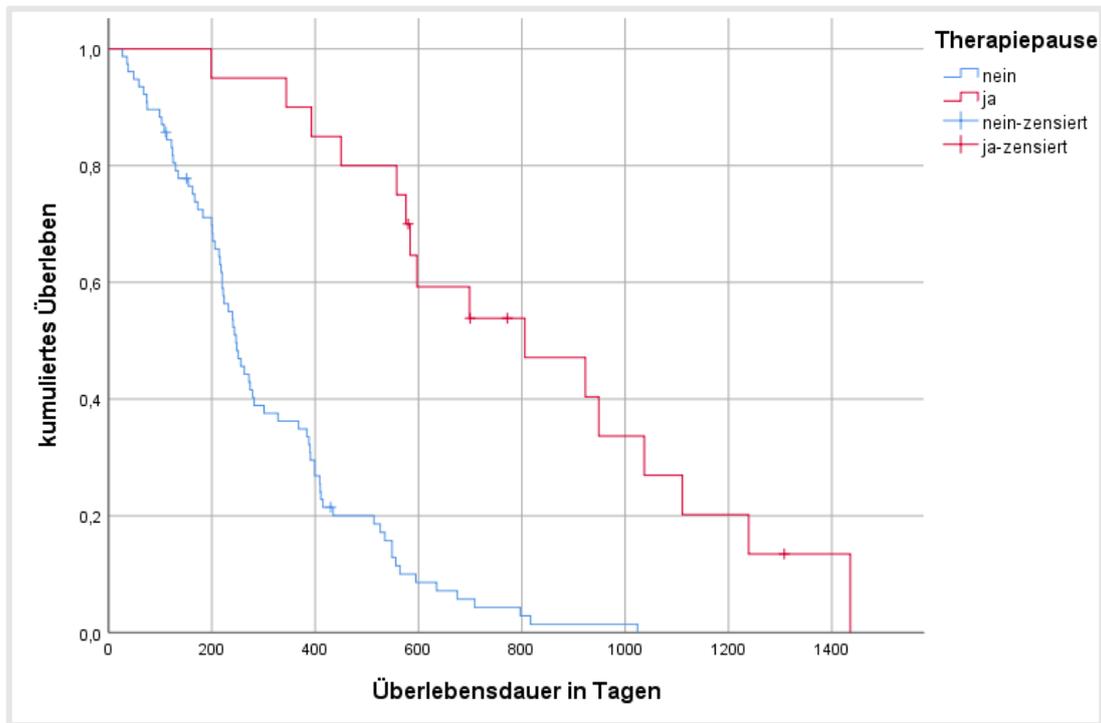


Abbildung 26: Überlebensdauer hinsichtlich stattgehabter Therapiepause

Patienten mit Therapiepause lebten signifikant länger ($p < 0,001$). Ihre mediane Überlebenszeit betrug 806 Tage (95%-KI: 407,1 – 1204,9 Tage). Im Vergleich dazu lebten Patienten ohne Therapiepause im Median 247 Tage (95%-KI: 214,3 – 279,7 Tage, s. Abb. 26). Zwischen den Patienten, die keine, eine oder mehr als eine Therapiepause im Krankheitsverlauf hatten, zeigte sich hinsichtlich des Überlebens ebenfalls ein signifikanter Unterschied (s. Tab. 11).

Tabelle 11: p-Werte der verglichenen Überlebenszeiten hinsichtlich unterschiedlicher Anzahl an Therapiepausen

Verglichene Therapiepausenzahl	p-Wert
0 Therapiepausen / 1 Therapiepause	0,001
1 Therapiepause / > 1 Therapiepause	0,021
0 Therapiepausen / > 1 Therapiepause	< 0,001

Patienten mit exakt einer Therapiepause wiesen ein medianes Überleben von 576 Tagen (95%-KI: 431,4 – 720,6 Tage) auf. Patienten mit mehr als einer Therapiepause überlebten im Median 949 Tage (95%-KI: 883,3 – 1014,7 Tage).

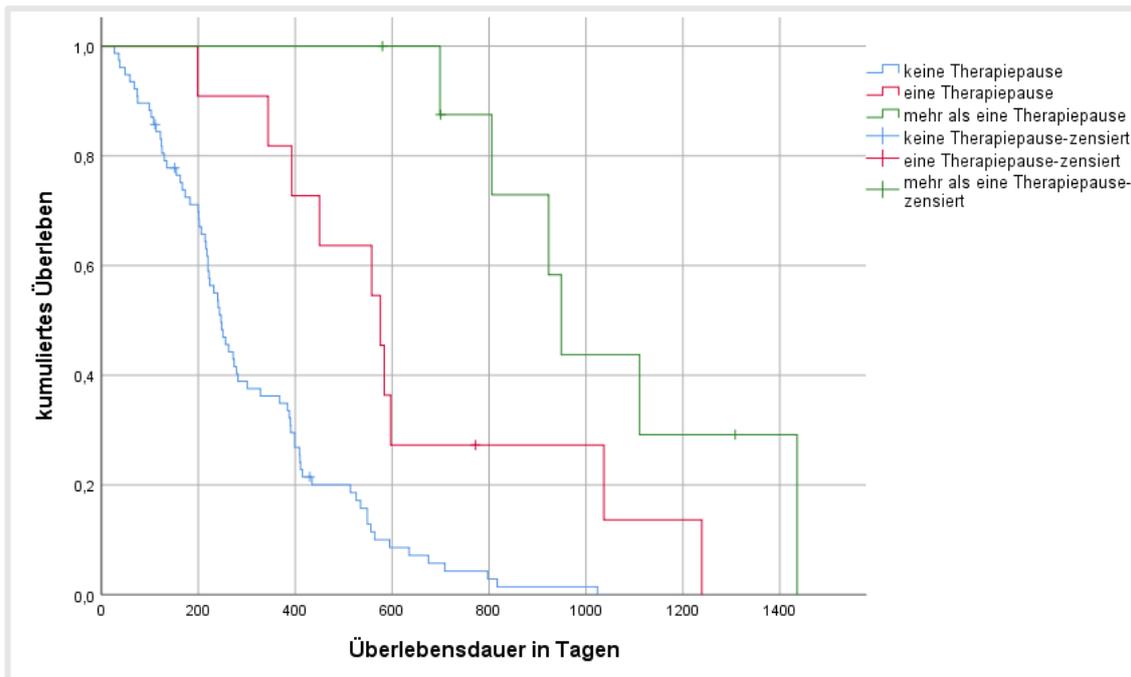


Abbildung 27: Überlebensdauer hinsichtlich Anzahl an Therapiepausen

Das 1-Jahresüberleben stieg von 36% bei Patienten ohne Therapiepause auf 82% bei Patienten mit einer Therapiepause und auf 100% bei Patienten mit mehr als einer Therapiepause. Auch das 2-Jahresüberleben stieg in diesen 3 Gruppen von 4% über 27% auf 87%. Kein Patient ohne Pause überlebte 3 Jahre. 14% der Patienten mit genau einer Pause und 44% der Patienten mit mehr als einer Pause überlebten 3 Jahre. (s. Abb. 27).

Eine Betrachtung der nach Alter getrennten Gruppen konnte aufgrund der geringen Fallzahl von Patienten mit einer Therapiepause (n = 20) nicht ziel-führend durchgeführt werden.

3.6.10 BMI nach WHO-Klassifikation

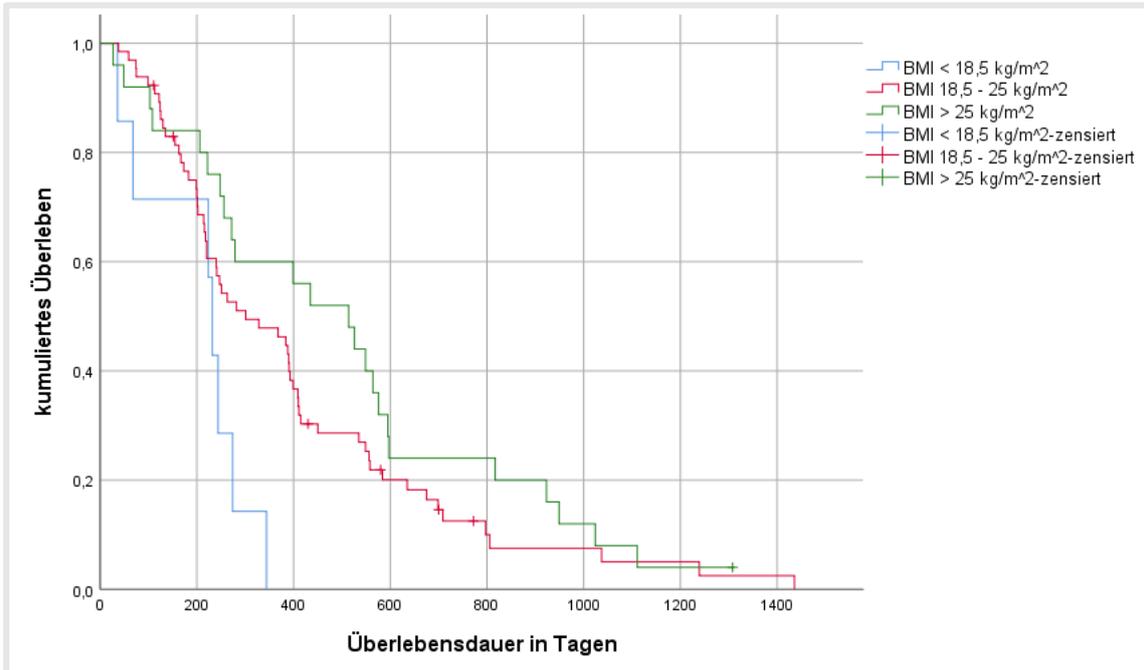


Abbildung 28: Überlebensdauer hinsichtlich BMI in den Kategorien Unter-, Normal- und Übergewicht

Betrachtet man das Überleben der Patienten gruppiert nach Untergewicht (BMI < 18,5 kg/m²), Normalgewicht (BMI 18,5-25 kg/m²) und Übergewicht (BMI > 25 kg/m²), zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Kategorien Untergewicht und Normalgewicht ($p = 0,029$), sowie zwischen den Kategorien Untergewicht und Übergewicht ($p = 0,003$). In beiden Fällen lebten untergewichtige Patienten signifikant kürzer. Zwischen normal- und übergewichtigen Patienten ergab sich dagegen kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebensdauer ($p = 0,182$, s. Abb. 28).

Vergleicht man die Überlebensdauer von untergewichtigen Patienten mit den übrigen Patienten, zeigte sich ebenfalls ein signifikant kürzeres Überleben bei Untergewicht ($p = 0,011$, s. Abb. 29).

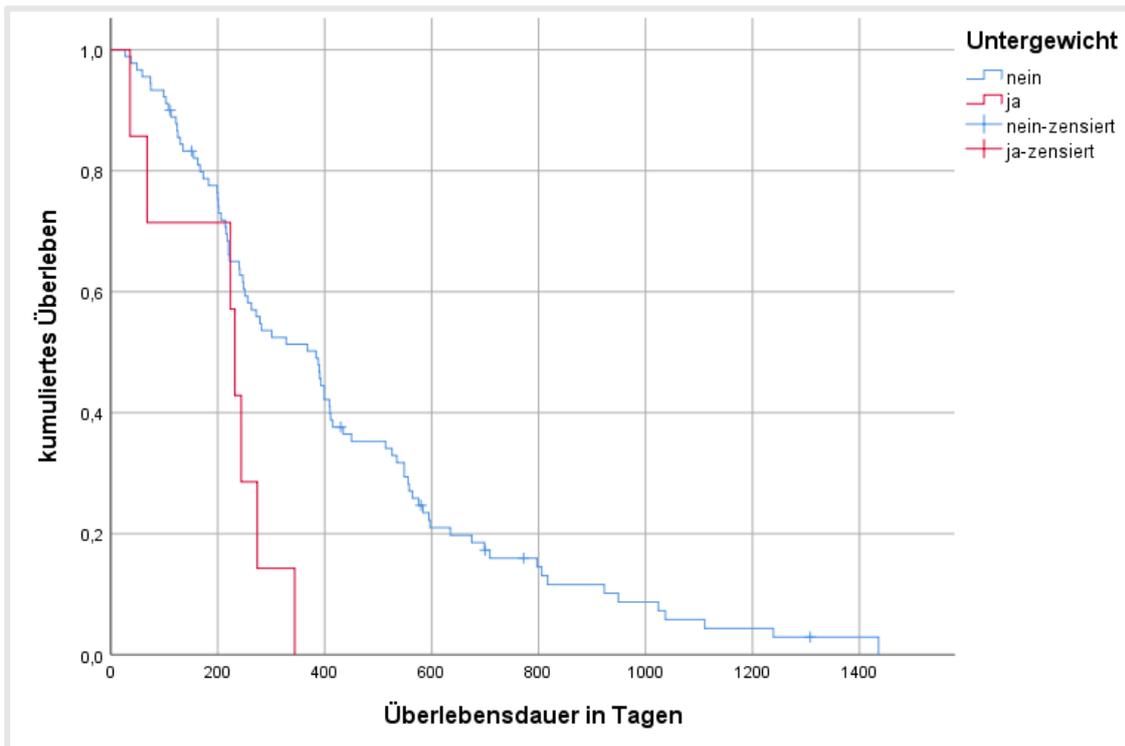


Abbildung 29: Überlebensdauer hinsichtlich Untergewicht

Die längste mediane Überlebensdauer mit 514 Tagen (95%-KI: 306,7 – 721,3 Tage) wiesen Patienten mit Übergewicht auf. Normalgewichtige Patienten lebten im Median 301 Tage (95%-KI: 149,5 – 452,5 Tage). Die kürzeste mediane Überlebensdauer hatten untergewichtige Patienten mit 232 Tagen (95%-KI: 211,5 – 252,5 Tage). Auffallend war, dass kein untergewichtiger Patient ein Jahr überlebte (s. Abb. 28/29).

3.6.11 Tumormarker CA19-9

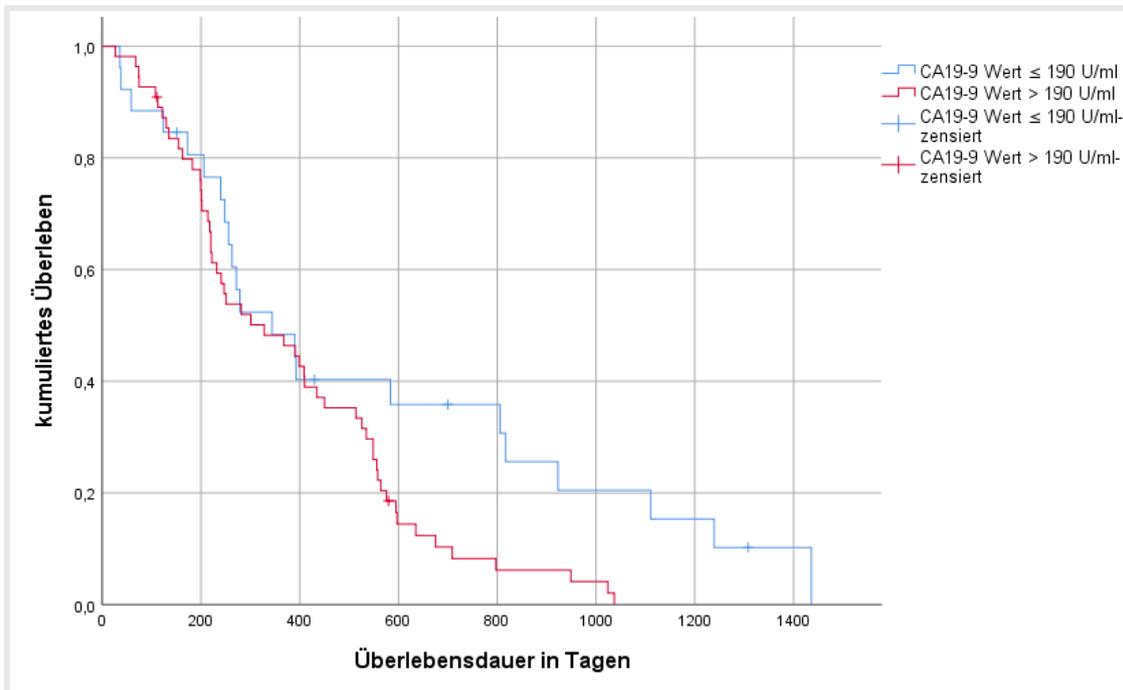


Abbildung 30: Überlebensdauer hinsichtlich CA19-9 Werten \leq / $>$ 190 U/ml

Ein CA19-9 Wert über dem gewählten Cut-off von 190 U/ml war mit einer signifikant kürzeren Überlebensdauer assoziiert ($p = 0,031$). Das mediane Überleben von Patienten mit einem CA19-9 Wert \leq 190 U/ml betrug 344 Tage (95%-KI: 152,8 – 535,2 Tage), bei Patienten mit einer CA19-9 Konzentration oberhalb des Grenzwertes betrug es dagegen 328 Tage (95%-KI: 155,6 – 500,4 Tage).

Verglich man die beiden Gruppen, fiel der Unterschied im 1-Jahrsüberleben mit 49% zu 48% gering aus. Deutlicher wurde dieser Unterschied, wenn das 2-beziehungsweise 3-Jahresüberleben betrachtet wurde. Patienten mit einem CA19-9 Wert \leq 190 U/ml überlebten zu 36% 2 Jahre und zu 21% 3 Jahre. Lag der CA19-9 Wert oberhalb des Grenzwertes, belief sich das 2-Jahresüberleben auf 8% und keiner dieser Patienten überlebte 3 Jahre (s. Abb. 30).

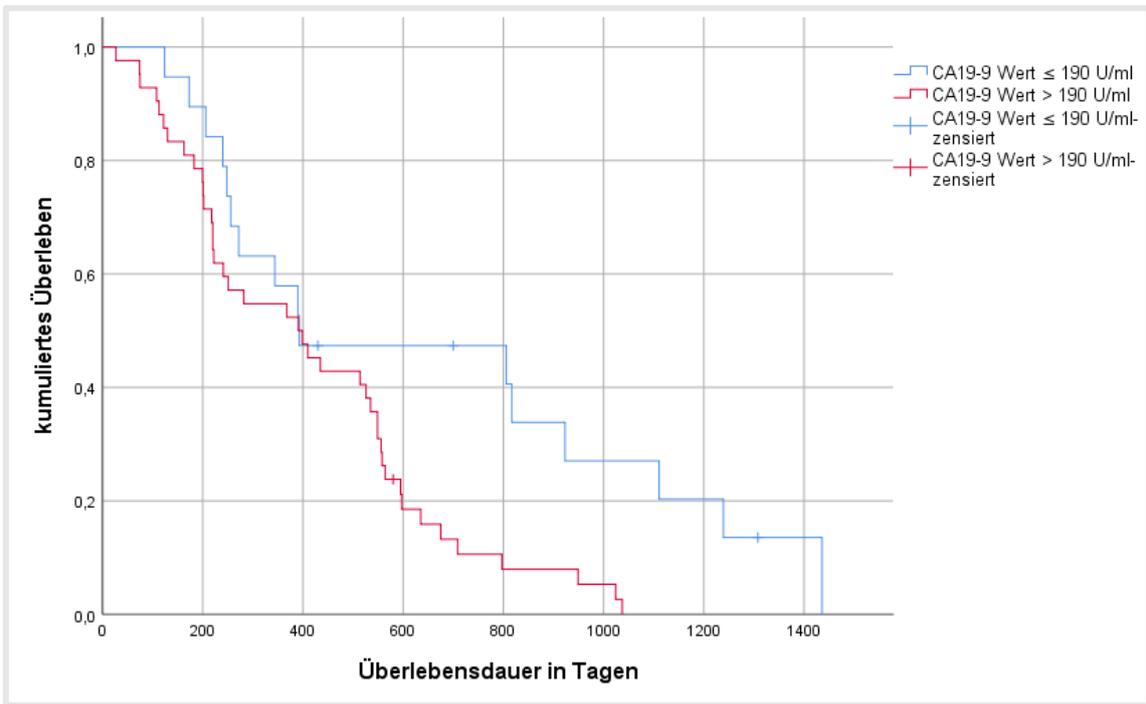


Abbildung 31: Überlebensdauer der Patienten < 75 Jahre hinsichtlich CA19-9 Werten ≤ / >190 U/ml

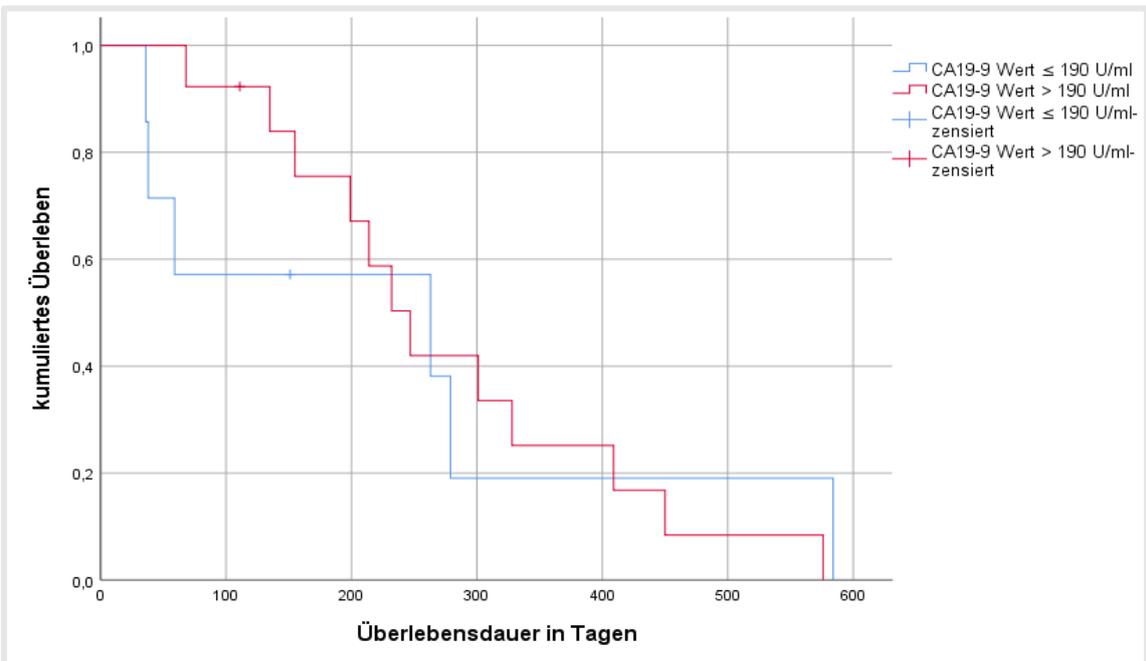


Abbildung 32: Überlebensdauer der Patienten ≥ 75 Jahre hinsichtlich CA19-9 Werten ≤ / >190 U/ml

Betrachtet man den Überlebensunterschied zwischen CA19-9 Werten unter beziehungsweise über dem Cut-off, erreichte dieser mit einem p-Wert von 0,012 in der Gruppe der Patienten < 75 Jahre statistische Signifikanz; Patienten mit CA19-9 Werten \leq 190 U/ml lebten länger (s. Abb. 31). In der Altersgruppe \geq 75 Jahre ergab sich kein Unterschied ($p = 0,975$, s. Abb. 32). Sowohl das mediane Überleben als auch die Jahresüberlebensraten für die verschiedenen Patientengruppen sind in Tabelle 12 abgebildet.

Tabelle 12: mediane Überlebensdauer und Jahresüberlebensraten hinsichtlich CA19-9 Werten \leq / $>$ 190 U/ml unter Berücksichtigung der Altersgruppen

	Patienten- gruppe	CA19-9 \leq 190 U/ml	CA19-9 $>$ 190 U/ml
medianes Überleben (95%-Konfidenzintervall)	Gesamte Gruppe	344 Tage (152,8 – 535,2 Tage)	328 Tage (155,6 – 500,4 Tage)
	< 75 Jahre	393 Tage (0 – 992,8 Tage)	391 Tage (169,2 – 585,8 Tage)
	\geq 75 Jahre	263 Tage (0 – 681,4 Tage)	247 Tage (192,0 – 302,0 Tage)
1-Jahres-überleben	Gesamte Gruppe	49%	48%
	< 75 Jahre	58%	55%
	\geq 75 Jahre	19%	25%
2-Jahres-überleben	Gesamte Gruppe	36%	8%
	< 75 Jahre	47%	11%
	\geq 75 Jahre	0%	0%
3-Jahres-überleben	Gesamte Gruppe	21%	0%
	< 75 Jahre	27%	0%
	\geq 75 Jahre	0%	0%

3.6.12 Weitere Parameter

Für die folgenden Parameter konnte mittels der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben festgestellt werden (s. Tab. 13).

Tabelle 13: p-Werte der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen für weitere Parameter

Parameter	p-Wert	mediane Überlebensdauer
Dosisreduktion (ja / nein)	0,683	409 Tage / 301 Tage
Geschlecht (männlich / weiblich)	0,660	344 Tage / 301 Tage
Komorbidität (vorhanden / nicht vorhanden)	0,572	301 Tage / 274 Tage
Herz-Kreislaufkrankung (vorhanden / nicht vorhanden)	0,099	388 Tage / 272 Tage
Diabetes mellitus (vorhanden / nicht vorhanden)	0,625	344 Tage / 282 Tage
Tumorlokalisation (Kopf / andere Lokalisation)	0,562	272 Tage / 388 Tage
Fernmetastasen (vorhanden / nicht vorhanden)	0,264	279 Tage / 390 Tage
Primär oder sekundär palliative Situation	0,094	384 Tage / 274 Tage
Gemcitabin-Monotherapie (erhalten / nicht erhalten)	0,815	301 Tage / 274 Tage
Gemcitabin + nab-paclitaxel (erhalten / nicht erhalten)	0,060	410 Tage / 248 Tage
Folfox-Regime (erhalten / nicht erhalten)	0,161	399 Tage / 263 Tage

Auch nach Altersgruppen getrennte Berechnungen zeigten für diese Parameter keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens.

3.7 Multivarianzanalyse

In der Multivarianzanalyse wurden alle Parameter berücksichtigt, die in der Univarianzanalyse einen signifikanten Einfluss ($p < 0,05$) auf das Überleben zeigten:

- Patientenalter (< 75 Jahre / \geq 75 Jahre)
- CA19-9 Wert (\leq 190 U/ml / > 190 U/ml)
- Untergewicht (ja / nein), Normalgewicht (ja / nein), Übergewicht (ja / nein)
- Therapiepause (ja / nein)
- Behandlung mit Folfirinox-Regime (ja / nein)
- Behandlung mit Folfiri-Regime (ja / nein)
- Behandlung mit 5-FU Monotherapie (ja / nein)
- Behandlung mit 1-2 / 3-4 / 5-10 Therapielinien
- Behandlung mit 1-2 / 3-6 unterschiedlichen Zytostatika
- Behandlung mit \leq 2 / > 2 unterschiedlichen Therapieregimen

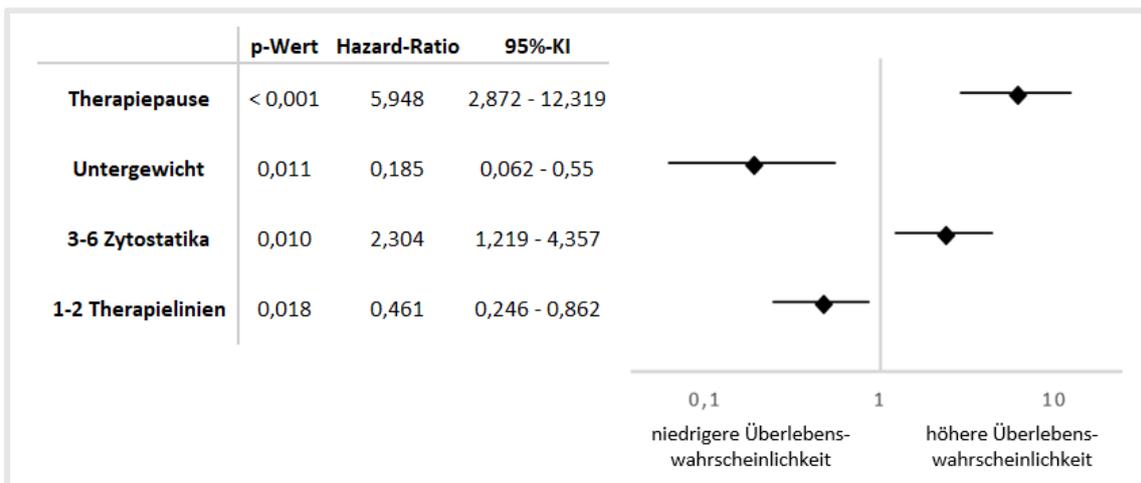


Abbildung 33: unabhängige Parameter der Multivarianzanalyse hinsichtlich Beeinflussung der Überlebensdauer

Von den aufgelisteten Faktoren wirkten sich lediglich 4 Parameter unabhängig auf das Gesamtüberleben aus. Eine Therapiepause und die Verwendung von 3-6 unterschiedlichen Zytostatika vergrößerten unabhängig die Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Behandlung mit 1-2 Therapielinien sowie Untergewicht des Patienten wirkten sich dagegen unabhängig negativ auf die Überlebenswahrscheinlichkeit aus (s. Abb. 33).

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit sollte untersuchen, welche Behandlung Patienten mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom außerhalb von klinischen Studien erfahren. Mögliche Unterschiede zwischen den Altersgruppen bezüglich Patientencharakteristika, Tumormerkmalen und Behandlungsarten fanden dabei besondere Beachtung. Zusätzlich sollten Zusammenhänge zwischen den untersuchten Faktoren und der Überlebenszeit analysiert werden.

Lebensalter und Überlebenszeit der Patienten

Die mediane Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektives betrug nach palliativer Diagnosestellung 9,9 Monate. In der Literatur werden unter Kombinationschemotherapie für das fortgeschrittene Pankreaskarzinom Überlebenszeiten von 7-11 Monaten beschrieben (19-22, 31), folglich stimmt der von uns beobachtete Wert mit der Literatur überein.

Die Überlebenszeit der älteren Patientengruppe war mit 232 Tagen (7,6 Monaten) signifikant kürzer als die der jüngeren Patientengruppe mit 388 Tagen (12,7 Monaten). Das Alter per se hatte in der Multivarianzanalyse allerdings keinen unabhängigen Einfluss auf die Überlebenszeit. In der Studie von Park et al. zum fortgeschrittenen Pankreaskarzinom beeinflusste das Patientenalter ebenfalls nur in der Univarianzanalyse die Überlebenszeit (32). Andere Autoren beschrieben sowohl einen uni- als auch einen multivariaten Einfluss des Alters auf die Überlebensdauer (33, 34). Mehrere weitere Studien konnten jedoch keinen Unterschied der Überlebenszeit zwischen den Altersgruppen ihrer Patientenkollektive beschreiben (4, 22, 35-37).

Wichtig ist zu berücksichtigen, dass die einzelnen Studien niedrigere Grenzwerte bei der Einteilung der Altersgruppen verwendeten. Die meisten Studien trennten ihre Gruppen bei einem Alter von 60 bis 65 Jahren. In Anbetracht des mittleren Erkrankungsalters von über 70 Jahren bei Pankreaskarzinomen (2) erscheint dieser Grenzwert als zu niedrig gewählt. Auch der demographische Wandel hin zu einer immer älter werdenden Bevölkerung wirft die Frage auf, ob Personen ab 60 Jahren bereits der alten Patientengruppe zugeordnet werden sollten. Lediglich die Studien von Nakai et al. und van der Geest et al. trennten die Gruppen ebenfalls bei einem Alter von 75 Jahren (34, 37).

In der vorliegenden Studie lebten Patienten ≥ 75 Jahre zwar signifikant kürzer, allerdings war augenscheinlich nicht ihr chronologisches Lebensalter dafür ausschlaggebend. Vielmehr bedingten Unterschiede in der Behandlungsintensität die kürzere Überlebenszeit. Patienten ≥ 75 Jahre erhielten signifikant häufiger eine Behandlung, die lediglich bis zu 2 Therapielinien umfasste. Zusätzlich wurden sie signifikant seltener mit mehr als 2 unterschiedlichen Zytostatika behandelt. Für beide Faktoren konnte in der Multivarianzanalyse ein unabhängiger Einfluss auf das Überleben festgestellt werden, was deren Wichtigkeit unterstreicht.

Als Erklärung für die unterschiedliche Therapieintensität zwischen den Altersgruppen kommen nachfolgende Gründe in Betracht. Aufgrund der ungenügenden Studienlage zum Einsatz neuerer und aggressiverer Therapieregime bei älteren Patienten (19, 26) scheint es nachvollziehbar, dass diese von den behandelnden Ärzten seltener und mit mehr Vorsicht bei diesem Patientenkollektiv eingesetzt wurden.

Alter ist häufig mit einer Zunahme von Komorbidität assoziiert (34, 38, 39). Obgleich in dieser Studie ein solcher Zusammenhang nicht festgestellt werden konnte, ist es denkbar, dass aufgrund vermehrt vorliegender Begleiterkrankungen im älteren Patientenspektrum eine weniger intensive Behandlungsform gewählt wurde. Toxisch bedingte Nebenwirkungen unter chemotherapeutischer Behandlung sind zudem durch mangelnde Reserven für ältere Patienten schwieriger zu tolerieren. Dies könnte einen zusätzlichen Grund für eine Entscheidung der Ärzte hin zu einem milderem Behandlungsstil darstellen.

In dieser Studie wurde außerdem beobachtet, dass ältere Patienten die Therapie häufig auf eigenen Wunsch hin beendeten. Ältere Patienten entscheiden sich möglicherweise früher für eine Beendigung der oft kräftezehrenden Chemotherapie und könnten dadurch eine geringere Überlebenschance aufweisen. Allerdings kann nicht nachvollzogen werden, welche Faktoren die behandelnden Ärzte im Einzelfall zu einer bestimmten Therapieentscheidung bewogen haben.

Unterschiedliche Medikamente und Therapieregime

Patienten ≥ 75 Jahre erhielten seltener eine Therapie, die auf mehr als 2 unterschiedlichen Wirkstoffen oder Regimen basierte. Unsere Daten beinhalteten allerdings nicht, weshalb bei den einzelnen Patienten die jeweilige Therapieentscheidung getroffen wurde. Seit der Studie von Conroy et al. stellt die Kombinationstherapie Folfirinox die nominell effektivste Therapieoption für das metastasierte Pankreaskarzinom dar. Diese Studie schloss allerdings Patienten > 75 Jahre aus (19). Das lässt vermuten, dass aufgrund fehlender Studienergebnisse dieses Regime nach wie vor zurückhaltender in der älteren Patientengruppe Verwendung findet.

Eine weitere Erklärung für den vorsichtigeren Einsatz neuer Therapien bei älteren Patienten könnte die höhere Aggressivität der enthaltenen Wirkstoffe sein. Das vermehrte Auftreten von toxisch bedingten Nebenwirkungen (19, 21) lässt Ärzte möglicherweise Zurückhaltung in der Anwendung im älteren Patientenkollektiv üben. Der Alterungsprozess geht mit einer Abnahme der Organfunktionen einher (38), wodurch die Toxizität für ältere Patienten schwerer zu kompensieren ist. Ältere Patienten weisen häufig Begleiterkrankungen auf (34, 39) und erfüllen daher seltener die oft strengen Kriterien für den Einsatz aggressiverer Kombinationstherapien.

In unserer Studie wurden die Regime Folfirinox und Gemcitabin + nab-paclitaxel seltener bei älteren Patienten eingesetzt. Eine Monotherapie mit Gemcitabin dagegen fand im Kollektiv der Älteren am häufigsten Verwendung. Die Vermutung, dass ältere Patienten häufiger mit besser tolerablen Monotherapien behandelt werden, bestätigten auch Li et al.. In deren Studie wurde die Behandlung von Patienten ≥ 75 Jahre mit metastasiertem Pankreaskarzinom ausgewertet; 55% des Kollektives wurden mit einer Gemcitabin-Monotherapie behandelt, eine Folfirinox-Kombinationstherapie wurde dagegen nur bei 3% der Patienten eingesetzt (31).

Fanden im Therapieverlauf mehr als 2 unterschiedliche Zytostatika oder Regime Verwendung, wirkte sich dies in der vorliegenden Studie positiv auf die Überlebenszeit aus. Die Behandlung mit 3-6 unterschiedlichen Zytostatika blieb auch in der Multivarianzanalyse ein unabhängiger Faktor, der die Überlebenszeit positiv beeinflusste. Es ist zu vermuten, dass dieser Unterschied auch auf den vermehrten Einsatz von Kombinationstherapien zurückzuführen ist.

Kombinationstherapien sind bezüglich der Überlebenszeit den Monotherapien überlegen. Die Therapie mit einem aggressiveren Regime erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass das Karzinom auf die Therapie anspricht (19-21). Bei diesen Patienten gibt es folglich auch die Möglichkeit, nach einer anfänglich aggressiveren Therapie deeskalierend auf ein anderes Regime umzusteigen. Damit steigt nicht nur die Überlebenszeit der Patienten, sondern auch die Anzahl an verabreichten Zytostatika und Regimen.

Erhielten Patienten das Therapieregime Folfirinox, Folfiri oder eine 5-FU Monotherapie, verlängerte sich ihre Überlebenszeit. Andere Studien zu Folfirinox beschrieben bereits die gute Wirksamkeit dieses Regimes, sodass unsere Beobachtung den Erwartungen entsprach (19, 40, 41).

Die Beobachtung, dass eine 5-FU Monotherapie oder eine Folfiri-Therapie die Überlebenszeit mehr als verdoppelte, wurde so nicht erwartet. Dieses Ergebnis lässt sich durch die Charakteristika des Patientenkollektives erklären, die diese Therapien erhielten. Vermutlich wurden vor allem solche Patienten mit einer 5-FU Monotherapie behandelt, die im Vorfeld Folfirinox erhielten und auf diese Therapie gut angesprochen hatten. Die 5-FU Monotherapie erfolgte dann in deeskalierender Absicht als Erhaltungstherapie. Gemcitabin dagegen, für das in der Literatur eine höhere Wirksamkeit im Vergleich zu 5-FU beschrieben wird (23), wurde häufiger bei Patienten angewendet, für die eine aggressive Kombinationstherapie nicht in Frage kam. Dies wird der Grund sein, weshalb eine Gemcitabin-Monotherapie keinen derartigen Überlebensvorteil bot, wie es bei der 5-FU Monotherapie zu beobachten war.

Ebenso ist anzunehmen, dass die meisten Patienten, die eine Folfiri-Therapie erhielten, diese als Deeskalation nach einer Folfirinox-Therapie bekamen, um eine Oxaliplatintoxizität zu vermeiden. In der Literatur wird für eine Folfiri-Therapie zudem eine gute Wirksamkeit beschrieben (42). Diese beiden Punkte könnten den positiven Einfluss einer Folfiri-Therapie auf das Überleben erklären.

Therapielinien

In unserer Studie erhielten ältere Patienten in ihrem Krankheitsverlauf weniger Therapielinien als die jüngere Vergleichsgruppe. Des Weiteren zeigte sich, dass die Überlebenszeit der älteren Patienten kürzer war. Enthält eine Therapie eine Vielzahl an Linien, ist die Chance für ein Ansprechen des Tumors höher, wodurch die Überlebenszeit verlängert werden kann. Es gilt jedoch zu bedenken, dass nur Patienten, die eine längere Zeit überlebten, in ihrem Therapieverlauf auch viele Therapielinien erhalten konnten. Dieser Zusammenhang erschwert die Interpretation des Ergebnisses. Es kann abschließend nicht geklärt werden, ob die Anzahl an Therapielinien die Überlebenszeit beeinflusste oder die Überlebenszeit die Anzahl an eingesetzten Therapielinien bedingte.

Therapiepause

Patienten mit geplanten Therapiepausen im Krankheitsverlauf überlebten 18,3 Monate länger als Patienten, bei denen die Therapie nie pausiert wurde. Mit einem Hazard-Ratio von 5,9 war eine stattgehabte Therapiepause der stärkste unabhängige Prognosefaktor, der die Überlebenszeit positiv beeinflusste. 80% der Pausen wurden aufgrund eines guten Therapieansprechens durchgeführt.

Eine Pause wurde nur dann als solche gewertet, wenn sie geplant eingelegt wurde und Patienten danach erneut chemotherapeutisch behandelt werden konnten. Für die Fortführung der Therapie war es notwendig, dass trotz Therapiepause keine derartige Verschlechterung des Gesundheitszustandes resultierte, sodass eine erneute Chemotherapie unmöglich wurde. Dies lässt vermuten, dass Patienten mit Therapiepause sich in einem deutlich besseren Allgemeinzustand befanden und deshalb einen Überlebensvorteil hatten. Der Grund für diesen beträchtlichen Überlebensvorteil lag naturgemäß nicht in der Pause an sich, sondern in dem guten Therapieansprechen der Patienten, das überhaupt erst eine Pause ermöglicht hatte. Es scheint nicht plausibel, dass die alleinige Unterbrechung der Chemotherapie das Überleben derart positiv beeinflusst haben könnte.

Dosisreduktion und Toxizität

Eine Dosisreduktion wirkte sich in dieser Studie nicht signifikant auf die Überlebenszeit aus. Gunturu et al. vermuteten in ihrer Studie zu Folfirinox ebenfalls, dass eine moderate Dosisanpassung die Wirksamkeit dieses Regimes nicht einschränkte (41). Eine Reduktion der Dosis wurde im Kollektiv der Patienten ≥ 75 Jahre nicht häufiger notwendig als im Kollektiv der jüngeren Patienten. Dies stellte sich in weiteren Studien in gleicher Weise dar (37, 40, 43). Inwiefern das Ergebnis unserer eigenen Studie verwendbar ist, bleibt kritisch zu betrachten, da mit lediglich 11 von 97 Patienten die Fallzahl von dosisreduziert behandelten Patienten sehr niedrig war. Das Auftreten von hämatologischer und nicht-hämatologischer Toxizität war in beiden Alterskollektiven gleich. Dieses Ergebnis wurde von anderen Autoren ebenfalls beschrieben (37, 40, 43).

In den oben genannten Studien zu Dosisreduktion und Toxizität wurden jeweils Therapieregime verwendet, die auf einem einzigen Wirkstoff basierten. Im Gegensatz dazu wurden in unserer Studie unterschiedliche Zytostatika und Therapieregime eingesetzt. Die weniger aggressiven Monotherapien führen seltener zu toxisch bedingten Nebenwirkungen (19, 21). Ebenfalls könnte der Einsatz eines mildereren Regimes seltener eine Dosisreduktion erfordern. Eine Verzerrung unseres Ergebnisses ist denkbar, da die Zuordnung der Patienten zu einem Chemotherapeutikum nicht randomisiert erfolgte. In unserer Studie wurden ältere Patienten häufiger mit Monotherapien wie Gemcitabin und seltener mit Kombinationstherapien wie Folfirinox behandelt. Dies könnte einen möglichen Unterschied bei Dosisreduktion und Toxizität im Altersgruppenvergleich verschleiern.

Komorbidität

Die Begleiterkrankungen unterschieden sich weder in Anzahl, Art noch Auftretenshäufigkeit zwischen den beiden beobachteten Alterskollektiven. In der Studienpopulation wiesen 39% der Patienten einen Diabetes mellitus auf. Dieser Wert liegt deutlich über dem der Allgemeinbevölkerung gleichen Alters (44). In anderen Studien zum fortgeschrittenen Pankreaskarzinom werden ähnlich hohe Werte beschrieben (4, 22, 32, 45, 46). Diese hohe Diabetes-Rate kann durch zwei Faktoren erklärt werden: Zum Einen erhöht ein bereits bestehender Diabetes mellitus das Risiko, ein Pankreaskarzinom zu entwickeln, um 80% (47). Zum Anderen können paraneoplastische oder strukturelle Veränderungen durch das Pankreaskarzinom die Auftretenswahrscheinlichkeit eines sekundären Diabetes mellitus steigern (46, 48).

In unserer Studie konnte kein Einfluss eines Diabetes mellitus auf das Überleben festgestellt werden. Diese Meinung wird in der Literatur ebenfalls häufig vertreten (4, 22, 32, 45); ein negativer Einfluss wird nur vereinzelt beschrieben (46). Langzeitschäden durch einen sekundären Diabetes mellitus treten infolge der stark begrenzten Überlebenszeit von Patienten mit Pankreaskarzinom nur selten auf. Das könnte erklären, weshalb sich ein Diabetes mellitus nicht auf die Überlebenszeit auswirkte.

Die Auftretenswahrscheinlichkeit kardiovaskulärer Erkrankungen steigt mit zunehmendem Alter an, mit einer Rate von 52% liegt unsere Studienpopulation im altersentsprechenden Durchschnitt der Allgemeinbevölkerung (39). Mit einem durchschnittlichen Alter von 63 Jahren befindet sich auch die jüngere Vergleichsgruppe bereits in einem Lebensalter, in dem häufig kardiovaskuläre Erkrankungen auftreten (39). Die hohe Auftretenswahrscheinlichkeit in beiden Altersgruppen und die geringe Fallzahl der älteren Vergleichsgruppe erklären, weshalb kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Alterskollektiven nachgewiesen werden konnte.

Eine Herzkreislauferkrankung beeinflusste das Überleben der Patienten in unserer Studie nicht signifikant. Die Studie von Inal et al. zum fortgeschrittenen Pankreaskarzinom kam zu gleichem Ergebnis (4). Für andere Krebsarten wurde allerdings eine negative Beeinflussung des Überlebens durch kardiovaskuläre Erkrankungen festgestellt (49), sodass weitere Studien zu diesem Thema notwendig erscheinen.

Bei palliativer Diagnosestellung wiesen nur zwei Patienten einen Kreatininwert > 1,5 mg/dl auf. Eine adäquate Nierenfunktion ist für eine chemotherapeutische Behandlung erforderlich (19-21, 23). Da diese Studie nur Patienten einschloss, welche chemotherapeutisch behandelt wurden, ist es schlüssig, dass Nierenerkrankungen in der beobachteten Patientenkohorte nur in sehr geringer Anzahl auftraten.

Zusammenfassend konnte in unserer Studie kein Einfluss von Komorbidität auf das Überleben beobachtet werden. Andere Studien fanden ebenfalls keinen Zusammenhang (4, 34, 36). In Studien, in denen Komorbidität das Überleben verkürzte, wurden, anders als in dieser Studie, auch Patienten berücksichtigt, die aufgrund vorliegender Komorbidität keine Chemotherapie erhielten (50). Folglich scheint Komorbidität vor allem dann die Überlebensdauer zu verkürzen, wenn durch sie der Zugang zu einer chemotherapeutischen Behandlung verhindert wird. Erhalten Patienten jedoch eine Chemotherapie, nimmt Komorbidität weniger Einfluss auf das Überleben. Das aggressive Fortschreiten des Pankreaskarzinoms rückt den Einfluss von Komorbidität auf die Überlebensdauer in den Hintergrund.

Lokalisation

Bei 54% der Patienten befand sich das Karzinom im Pankreaskopf. In der Literatur werden Werte von 40-68% für diese Lokalisation beschrieben (4, 5, 32, 33, 35). Ein Tumor im Kopfbereich des Organs verursacht früher Symptome und besitzt somit eine höhere Chance, in einem früheren Stadium diagnostiziert und behandelt zu werden (6). Die Lokalisation der Tumore unterschied sich nicht zwischen den Altersgruppen, wie auch Tas et al. beobachteten (33).

Ein Einfluss der Tumorlokalisierung auf das Überleben der Patienten konnte in unserer Studie nicht beschrieben werden. Andere Studien zum fortgeschrittenen Pankreaskarzinom kamen zu gleichem Ergebnis (4, 22, 35, 45). Selten wird ein besseres Überleben für Tumore der Kopfreion beschrieben. Diese Studien beobachteten allerdings alle Stadien des Pankreaskarzinoms (51, 52). Es lässt sich vermuten, dass ein im Kopf lokalisiertes Karzinom aufgrund der Möglichkeit einer früheren Diagnose einen Überlebensvorteil bietet, sofern noch kein fortgeschrittenes Stadium erreicht wurde. Bei fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen ist die Lokalisation allerdings kein Prognosefaktor für die Überlebenszeit.

Metastasen

Zum Zeitpunkt der palliativen Diagnosestellung lag bei 78% der Patienten ein metastasiertes Stadium vor. In der Literatur werden mit Werten zwischen 60% und 83,8% ebenfalls hohe Werte für eine Metastasierung beschrieben (5, 35, 37, 53). In beiden Alterskollektiven wurden ähnlich hohe Werte beobachtet, dies zeigte sich auch in der Studie von Nakai et al. (37).

In zahlreichen Studien wird der negative Einfluss von Fernmetastasen auf die Überlebenszeit beschrieben (5, 37, 54). In unserer Studie verkürzten Fernmetastasen die Überlebenszeit um 3,6 Monate. Dieser Zusammenhang erreichte zwar mit einem p-Wert von 0,264 keine statistische Signifikanz, klinisch ist der Unterschied allerdings bedeutsam. Die oben genannten Studien wiesen im Vergleich zu unserer Studie eine deutlich größere Stichprobenanzahl auf. Die geringere Stichprobenanzahl und der niedrige Anteil an Patienten mit lokal fortgeschrittenem Stadium als Vergleichsgruppe könnten erklären, weshalb dieser Zusammenhang trotz eines deutlichen Trends unter Signifikanzniveau blieb.

Primär / sekundär palliative Situation

Zwei Drittel unseres Patientenkollektives wurden als primär palliativ eingestuft, ein Drittel als sekundär palliativ. Diese Einstufung hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ab Diagnose der palliativen Situation ($p = 0,09$), wenngleich der Überlebenszeitvorteil für die Patienten in primär palliativer Situation numerisch mit über 3 Monaten relativ groß war.

Es ist unklar, worauf dieser Effekt zurückgeführt werden kann. Die als sekundär palliativ eingestuften Patienten wurden zuvor im Median für eine Dauer von 285 Tagen (9,3 Monaten) in kurativer Intention chemotherapeutisch behandelt. Wird eine palliative Therapie nach vorheriger kurativer Behandlung notwendig, könnte spekuliert werden, dass das Karzinom gegen die zuvor bereits eingesetzten Zytostatika eine relative Resistenz entwickelt hat. Dementsprechend könnten die dann in der palliativen Situation gewählten Therapieoptionen nicht die gewünschte Wirkung zeigen. Zusätzlich könnte der Allgemeinzustand durch vorangegangene Behandlungen negativ beeinträchtigt sein und die Patienten hätten somit weniger Ressourcen für weitere palliative Chemotherapien.

Viele Studien zur Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms schlossen vortherafierte Patienten grundsätzlich aus (4, 35, 36, 54) und konnten folglich keine Unterteilung in primär und sekundär palliative Patienten vornehmen. Ein Vergleich unseres Ergebnisses mit der Literatur ist daher nicht möglich.

Body-Mass-Index

Untergewicht (BMI < 18,5 kg/m²) war in dieser Studie ein unabhängiger negativer Prognosefaktor für das Überleben, untergewichtige Patienten lebten 5 Monate kürzer. Andere Krebsstudien kamen zu demselben Ergebnis (55-57). Untergewicht kann Ausdruck eines schlechteren Allgemeinzustandes sein und somit durch mangelnde Reserven die kürzere Überlebenszeit miterklären. Ist das Gewicht des Patienten bereits bei Diagnosestellung stark vermindert, kann Untergewicht zusätzlich auf ein weit fortgeschrittenes Tumorleiden hinweisen. In anderen Studien wurde ein negativer Einfluss von Adipositas auf das Überleben beschrieben (56-58). In unserer Studie waren nur 4 Patienten adipös (BMI > 30 kg/m²), daher konnte aufgrund der geringen Stichprobenanzahl dieser Aussage nicht nachgegangen werden.

Übergewichtige Patienten (BMI > 25 kg/m²) lebten in dieser Studie fast 7 Monate länger als normalgewichtige Patienten. Dieser Unterschied besitzt klinische Relevanz, war jedoch statistisch nicht signifikant. Andere Studien beschrieben keinen Überlebenszeitunterschied zwischen normal- und übergewichtigen Patienten (55-58).

Tumormarker CA19-9

Die mediane CA19-9 Konzentration lag zum Zeitpunkt der palliativen Diagnose bei 743 U/ml und unterschied sich nicht zwischen den beiden Alterskollektiven. Der Wert ist im Literaturvergleich schwierig zu interpretieren, da andere Studien diesen häufig zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und ohne eine vorherige Behandlung der Patienten bestimmten. In anderen Studien werden deutlich höhere mediane Werte (958 - 2000 U/ml) beschrieben (10-13).

Der in unserer Analyse verwendete Wert des Tumormarkers CA19-9 wurde teils mit erheblichem Abstand (bis zu 90 Tage) zur palliativen Diagnosestellung bestimmt. Eine Veränderung des Wertes in diesem Zeitfenster ist nicht auszuschließen, da der CA19-9 Wert durch bereits erfolgte Behandlungen sinken kann. Obwohl Intensität und Art der Vorbehandlung unklar bleiben, kann vermutet werden, dass die bei einem Teil der Patienten bereits erfolgte oder begonnene Therapie den im Literaturvergleich niedrigeren medianen CA19-9 Wert des Gesamtkollektives erklärt. Einige Studien schlossen zudem Patienten mit normalen CA19-9 Werten (definiert als < 37 U/ml) aus und erreichten vermutlich schon durch diese Selektion höhere mediane Werte (10, 13).

Ein CA19-9 Wert oberhalb von 190 U/ml war in dieser Studie signifikant mit einer verkürzten Überlebenszeit assoziiert. Der Unterschied ist allerdings mit 16 Tagen gering und für die klinische Anwendung daher irrelevant. Yi et al. stellten bei einem Cut-off von 200 U/ml allerdings einen Unterschied der Überlebenszeit von 1,6 Monaten fest. Diese Studie schloss ebenso bereits vorbehandelte Patienten mit ein, die nach chirurgischer Resektion ein Rezidiv erlitten hatten. Dies traf auf etwa ein Viertel dieser Studienpatienten zu, teilweise wurde diese Patientengruppe ebenfalls adjuvant chemotherapeutisch behandelt (22).

Andere Autoren beschrieben mit Unterschieden von 3,9 bis 7,5 Monaten noch größere Überlebenszeitdifferenzen, wählten jedoch auch deutlich höhere Cut-offs (2000 U/ml, 1167 U/ml, 1000 U/ml, 958 U/ml). In diesen Studien zeigte sich ein unabhängiger Einfluss des CA19-9 Werts auf das Überleben (10-13). Die Literatur legt nahe, dass die CA19-9 Konzentration einen wichtigen Prognosemarker für Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom darstellt. Welcher Cut-off den besten Vorhersagewert erfüllt, ist jedoch zum aktuellen Zeitpunkt nicht ausreichend geklärt. Besonders für bereits vorbehandelte Patienten ist die Vorhersagekraft erschwert.

Limitationen

Limitationen dieser Studie sind das unizentrische und retrospektive Studiendesign. Außerdem konnten mit 25 Patienten ≥ 75 Jahre und einer Gesamtzahl von 97 Patienten häufig Tendenzen abgebildet werden, aber statistische Signifikanz wurde für einige Fragestellungen nicht erreicht. Über das Ende der Datenerfassung hinaus lebten 7 Patienten. Zu ihnen konnten nur bedingt Aussagen getroffen werden, da ihre Therapie zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen war.

Bei der Auswertung der chemotherapeutischen Behandlung ergaben sich weitere Limitationen. Es wurde nicht erfasst, wie oft einem Patienten ein Zytostatikum oder Therapieregime verabreicht wurde, sondern nur, ob dieses überhaupt Verwendung fand. Da diese Arbeit eine außerhalb kontrollierter Studien behandelte Patientenkohorte beobachtete, wurden zahlreiche unterschiedliche Chemotherapeutika und Regime verwendet, sodass eine einheitliche Auswertung erschwert wurde.

In anderen Studien über das Pankreaskarzinom wurde häufig der Performance Status des Patienten als ein weiterer wichtiger Prognosefaktor der Überlebenszeit beschrieben (5, 31, 35, 36, 53). Dieser Faktor konnte aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht mit ausreichender Sicherheit erfasst werden. Es konnte folglich nicht beurteilt werden, ob ein Unterschied im Performance Status zwischen den Altersgruppen vorlag, der ebenfalls Einfluss auf die Überlebenszeiten der Patientengruppen genommen haben könnte.

Schlussfolgerung und Ausblick

Das Pankreaskarzinom ist eine Erkrankung des alten Menschen. Besonders ältere Patienten sind aber nach wie vor in Studien zu dieser Thematik unterrepräsentiert (19, 25, 26). Diese Problematik verdeutlicht die Wichtigkeit, in Zukunft ein besonderes Augenmerk auf diese Patientengruppe zu legen. Die Charakteristika unseres Patientenkollektives hinsichtlich Komorbidität und Tumormerkmalen unterschieden sich nicht zwischen den Altersgruppen. Dennoch wurde in unserer Studie eine geringere Therapieintensität bei der Behandlung der älteren Patientengruppe beobachtet. Dieser Behandlungsunterschied hat einen weitaus größeren Einfluss auf die Überlebenszeit als das chronologische Lebensalter. Um Ärzten evidenz-basierte differenzierte Entscheidungen bei der Behandlung älterer Patienten zu ermöglichen, sollten weitere Studien diese Thematik aufgreifen. Hierbei ist es notwendig, in den Studien auch eine der Realität entsprechende Altersverteilung abzubilden.

5 Zusammenfassung

Einleitung:

Die Überlebensraten des Pankreaskarzinoms sind nach wie vor sehr schlecht, die chemotherapeutische Behandlung gestaltet sich durch mäßige Effektivität und bedeutsame Toxizität schwierig. Obwohl besonders Patienten fortgeschrittenen Lebensalters betroffen sind, sind diese in Therapiestudien unterrepräsentiert. Ziel der Arbeit war die Erfassung der alltäglichen klinischen Therapiewirklichkeit, insbesondere im Hinblick auf Unterschiede der Alterskollektive. Prognostische Faktoren, die Einfluss auf die Überlebenszeit nahmen, wurden weitergehend untersucht.

Methoden:

Es wurden die Daten von 97 Patienten (38-90 Jahre; 72 <75 Jahre; 25 ≥75 Jahre) analysiert, die aufgrund eines Pankreaskarzinoms palliativ chemotherapeutisch behandelt wurden. Die Parameter Alter, Geschlecht, BMI, Komorbidität, Tumorlast, Tumorlokalisierung und CA19-9 Konzentration wurden aufgezeichnet. Bezüglich chemotherapeutischer Behandlung wurden Zytostatika, Therapie- regime, Therapieintensität, Therapielinien, Toxizität sowie Therapie- und Überlebenszeit der Patienten erfasst. Die Auswertung erfolgte anschließend hinsichtlich Therapieunterschiede der Altersgruppen sowie prognoserelevanter Parameter.

Ergebnisse:

Die Altersgruppen unterschieden sich nicht bezüglich BMI, Komorbidität, Tumorlast, CA19-9 Wert oder Tumorlokalisierung. Signifikante Unterschiede wurden allerdings bei der Therapieintensität beobachtet. Ältere Patienten wurden seltener mit Oxaliplatin, Irinotecan, 5-FU und den Therapieregimen Folfirinox oder Gemcitabin-nab-Paclitaxel therapiert. Ebenso erhielten sie weniger unterschiedliche Zytostatika (2 vs. 4), weniger Therapielinien (1 vs. 2,5) und seltener eine Therapie mit > 2 unterschiedlichen Regimen. Therapiepausen, Dosisreduktionen und Toxizität traten gleich häufig auf.

Ältere Patienten überlebten signifikant kürzer (232 vs. 388 Tage, $p = 0,001$). Außerdem wirkten sich der Einsatz von > 2 Zytostatika oder Regimen, eine Behandlung mit > 2 Therapielinien, Therapiepausen, Verwendung von Folfirinox, Folfiri oder 5-FU Monotherapie, CA19-9 Wert < 190 U/ml sowie Normal- oder Übergewicht univariat prognostisch positiv auf das Überleben aus. In der Multivarianzanalyse verblieben letztlich als unabhängige Parameter die Verwendung von > 2 unterschiedlichen Medikamenten, der Einsatz von > 2 Therapielinien, ein $BMI \geq 18,5$ kg/m^2 sowie Therapiepausen.

Diskussion und Schlussfolgerung:

Unterschiede in der Behandlungsintensität nahmen einen weitaus größeren Einfluss auf die Überlebenszeit als das chronologische Lebensalter per se. Das ältere Patientenkollektiv wurde mit einer geringeren Therapieintensität behandelt, obwohl es sich hinsichtlich Komorbidität und Tumormerkmalen nicht von den jüngeren Patienten unterschied. Ursächlich für diesen milderen Behandlungsstil bei älteren Patienten könnte die unzureichende Studienlage zur Behandlung dieses Patientenkollektives sein, sodass Ärzten eine evidenz-basierte Therapieentscheidung nicht möglich ist. Weitere Studien mit einer der Realität entsprechenden Altersverteilung scheinen daher erforderlich.

6 Literaturverzeichnis

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):p.7-30.
2. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C, et al. Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015.
3. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(5):p.1117-23.
4. Inal A, Kos F, Algin E, Yildiz R, Berk V, Unek IT, et al. Prognostic factors in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine alone or gemcitabine plus cisplatin: retrospective analysis of a multicenter study. *J BUON.* 2012;17(1):p.102-5.
5. Papadoniou N, Kosmas C, Gennatas K, Polyzos A, Mouratidou D, Skopelitis E, et al. Prognostic factors in patients with locally advanced (unresectable) or metastatic pancreatic adenocarcinoma: a retrospective analysis. *Anticancer Res.* 2008;28(1B):p.543-9.
6. Ducreux M, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(suppl_5):v56-68.
7. NCCN. Pancreatic Adenocarcinoma Version 1.2018: National Comprehensive Cancer Network; 2018 [Zugriff: 09.05.2018. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.]
8. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(2):p.105-19.
9. Goonetilleke K, Siriwardena A. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(3):p.266-70.
10. Hess V, Glimelius B, Grawe P, Dietrich D, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology.* 2008;9(2):p.132-8.
11. Maisey N, Norman A, Hill A, Massey A, Oates J, Cunningham D. CA19-9 as a prognostic factor in inoperable pancreatic cancer: the implication for clinical trials. *Br J Cancer.* 2005;93(7):p.740-3.
12. Pelzer U, Hilbig A, Stieler J, Sinn M, Bahra M, Dörken B, et al. Value of carbohydrate antigen 19-9 in predicting response and therapy control in patients with metastatic pancreatic cancer undergoing first-line therapy. *Front Oncol.* 2013;3:p.155.

13. Reni M, Cereda S, Balzano G, Passoni P, Rognone A, Fugazza C, et al. Carbohydrate antigen 19-9 change during chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*. 2009;115(12):p.2630-9.
14. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2004;363(9414):p.1049-57.
15. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler C, Friess H, Büchler M. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2004;91(5):p.586-94.
16. Shaib Y, Davila J, Naumann C, El-Serag H. The impact of curative intent surgery on the survival of pancreatic cancer patients: a US Population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(7):p.1377-82.
17. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(18):p.2607-15.
18. Glimelius B, Hoffman K, Sjødén P-O, Jacobsson G, Sellström H, Enander L-K, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol*. 1996;7(6):p.593-600.
19. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):p.1817-25.
20. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):p.1960-6.
21. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):p.1691-703.
22. Yi JH, Lee J, Park SH, Lee KT, Lee JK, Lee KH, et al. A prognostic model to predict clinical outcomes with first-line gemcitabine-based chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Oncology*. 2011;80(3-4):p.175-80.
23. Burris 3rd H, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997;15(6):p.2403-13.
24. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):p.2758-65.
25. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman Jr CA, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med*. 1999;341(27):p.2061-7.

26. Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol*. 2004;22(22):p.4626-31.
27. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, Trimble EL, Kaplan R, Montello MJ, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):p.1383-9.
28. Elting LS, Cooksley C, Bekele BN, Frumovitz M, Avritscher EB, Sun C, et al. Generalizability of cancer clinical trial results. *Cancer*. 2006;106(11):p.2452-8.
29. Braunholtz DA, Edwards SJ, Lilford RJ. Are randomized clinical trials good for us (in the short term)? Evidence for a "trial effect". *J Clin Epidemiol*. 2001;54(3):p.217-24.
30. Unger JM, Barlow WE, Martin DP, Ramsey SD, LeBlanc M, Etzioni R, et al. Comparison of survival outcomes among cancer patients treated in and out of clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(3).
31. Li D, Capanu M, Yu KH, Lowery MA, Kelsen DP, O'Reilly EM. Treatment, Outcomes, and Clinical Trial Participation in Elderly Patients With Metastatic Pancreas Adenocarcinoma. *Clinical colorectal cancer*. 2015;14(4):p.269-76.e1.
32. Park JK, Yoon YB, Kim Y-T, Ryu JK, Yoon WJ, Lee SH. Survival and prognostic factors of unresectable pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(1):p.86-91.
33. Tas F, Sen F, Keskin S, Kilic L, Yildiz I. Prognostic factors in metastatic pancreatic cancer: Older patients are associated with reduced overall survival. *Mol Clin Oncol*. 2013;1(4):p.788-92.
34. van der Geest LG, Haj Mohammad N, Besselink MG, Lemmens VE, Portielje JE, van Laarhoven HW, et al. Nationwide trends in chemotherapy use and survival of elderly patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Med*. 2017;6(12):p.2840-9.
35. Ishii H, Okada S, Nose H, Yoshimori M, Aoki K, Okusaka T. Prognostic factors in patients with advanced pancreatic cancer treated with systemic chemotherapy. *Pancreas*. 1996;12(3):p.267-71.
36. Vickers M, Powell E, Asmis T, Jonker D, Hilton J, O'Callaghan C, et al. Comorbidity, age and overall survival in patients with advanced pancreatic cancer—results from NCIC CTG PA. 3: a phase III trial of gemcitabine plus erlotinib or placebo. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2012;48(10):p.1434-42.
37. Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, Sasahira N, Tsujino T, Kogure H, et al. Comorbidity, not age, is prognostic in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine-based chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;78(3):p.252-9.
38. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(1):p.1-12.
39. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):p.217-23.

40. Berger AK, Haag GM, Ehmann M, Byl A, Jäger D, Springfield C. Palliative chemotherapy for pancreatic adenocarcinoma: a retrospective cohort analysis of efficacy and toxicity of the FOLFIRINOX regimen focusing on the older patient. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):p.143.
41. Gunturu KS, Yao X, Cong X, Thumar JR, Hochster HS, Stein SM, et al. FOLFIRINOX for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: single institution retrospective review of efficacy and toxicity. *Med Oncol.* 2013;30(1):p.361.
42. Taïeb J, Lecomte T, Aparicio T, Asnacios A, Mansourbakht T, Artru P, et al. FOLFIRI.3, a new regimen combining 5-fluorouracil, folinic acid and irinotecan, for advanced pancreatic cancer: results of an Association des Gastro-Entérologues Oncologues (Gastroenterologist Oncologist Association) multicenter phase II study. *Ann Oncol.* 2007;18(3):p.498-503.
43. Imaoka H, Kou T, Tanaka M, Egawa S, Mizuno N, Hijioka S, et al. Clinical outcome of elderly patients with unresectable pancreatic cancer treated with gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone: Subgroup analysis of a randomised phase III trial, GEST study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2016;54:p.96-103.
44. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):p.1047-53.
45. Furukawa K, Uwagawa T, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Gocho T, et al. Prognostic factors of unresectable pancreatic cancer treated with nafamostat mesilate combined with gemcitabine chemotherapy. *Anticancer Res.* 2012;32(11):p.5121-6.
46. Wakasugi H, Funakoshi A, Iguchi H. Clinical observations of pancreatic diabetes caused by pancreatic carcinoma, and survival period. *Int J Clin Oncol.* 2001;6(1):p.50-4.
47. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, De González AB, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer.* 2005;92(11):p.2076-83.
48. Sah RP, Nagpal SJS, Mukhopadhyay D, Chari ST. New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(7):p.423-33.
49. Nicholas Z, Hu N, Ying J, Soisson P, Dodson M, Gaffney DK. Impact of comorbid conditions on survival in endometrial cancer. *Am J Clin Oncol.* 2014;37(2):p.131-4.
50. Krzyzanowska MK, Weeks JC, Earle CC. Treatment of locally advanced pancreatic cancer in the real world: population-based practices and effectiveness. *J Clin Oncol.* 2003;21(18):p.3409-14.
51. Zhang D-X, Dai Y-D, Yuan S-X, Tao L. Prognostic factors in patients with pancreatic cancer. *Exp Ther Med.* 2012;3(3):p.423-32.

52. Lee KJ, Yi SW, Chung MJ, Park SW, Song SY, Chung JB, et al. Serum CA 19-9 and CEA levels as a prognostic factor in pancreatic adenocarcinoma. *Yonsei Med J.* 2013;54(3):p.643-9.
53. Re GL, Santeufemia DA, Foltran L, Bidoli E, Basso SM, Lumachi F. Prognostic factors of survival in patients treated with nab-paclitaxel plus gemcitabine regimen for advanced or metastatic pancreatic cancer: a single institutional experience. *Oncotarget.* 2015;6(10):p.8255-60.
54. Weber A, Kehl V, Mittermeyer T, Herberich E, Röthling N, Schmid RM, et al. Prognostic factors for survival in patients with unresectable pancreatic cancer. *Pancreas.* 2010;39(8):p.1247-53.
55. Moon H-G, Han W, Noh D-Y. Underweight and breast cancer recurrence and death: a report from the Korean Breast Cancer Society. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):p.5899-905.
56. Sinicrope FA, Foster NR, Yothers G, Benson A, Seitz JF, Labianca R, et al. Body mass index at diagnosis and survival among colon cancer patients enrolled in clinical trials of adjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2013;119(8):p.1528-36.
57. Kwan ML, Chen WY, Kroenke CH, Weltzien EK, Beasley JM, Nechuta SJ, et al. Pre-diagnosis body mass index and survival after breast cancer in the After Breast Cancer Pooling Project. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(2):p.729-39.
58. McWilliams RR, Matsumoto ME, Burch PA, Kim GP, Halfdanarson TR, De Andrade M, et al. Obesity adversely affects survival in pancreatic cancer patients. *Cancer.* 2010;116(21):p.5054-62.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Pneumologie am Katharinenhospital, Klinikum Stuttgart, unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfram G. Zoller durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfram G. Zoller (Ärztlicher Direktor) und Herrn Dr. Wolfram Bohle (Leitender Oberarzt).

Die Daten aller Patienten wurden durch mich mittels der klinikinternen Datenbank erfasst und vollständig durch mich ausgewertet. Für ein Follow-up wurden die zuständigen Hausärzte angeschrieben, die Organisation erfolgte durch mich, die Versendung der Briefe durch das Sekretariat des ärztlichen Direktors. Die statistische Auswertung erfolgte nach statistischer Beratung des Institutes für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie ausschließlich durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst, alle Abbildungen und Tabellen selbst erstellt zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 15.07.2019

8 Danksagung

Ich bedanke mich im Besonderen bei Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfram G. Zoller für die Betreuung und die Überlassung des interessanten Themas dieser Arbeit.

Ebenso möchte ich mich an dieser Stelle für die fachliche Betreuung durch Herrn Prof. Dr. Bitzer bedanken. In den Gesprächen entwickelten sich wertvolle Anregungen.

Mein Dank gilt in gleichem Maße Herrn Dr. Bohle. In allen Phasen der Arbeit wurde ich außerordentlich gut und ausdauernd betreut.

Weitergehend bedanke ich mich bei dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen für die Beratung durch Herrn Dr. Blumenstock.

Großer Dank gebührt meiner Freundin für die Unterstützung während der gesamten Promotionszeit.

Ich möchte an dieser Stelle ebenfalls meiner Familie danken. Insbesondere meiner Mutter und meinem Vater, die zu jeder Zeit an meine Berufswahl geglaubt haben. Vielen Dank an meine Großeltern.