

**Evaluation klinisch-pathologischer Progressionsfaktoren
und der Rolle von Thrombozyten bei Pankreaskarzinompatient:innen
am Universitätsklinikum Halle (Saale)**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Theresia Fautz

Betreuerin: Prof. Dr. med. PHD Monika Hämmerle

Gutachter:

Prof. Dr. med. Jonas Rosendahl, Halle (Saale)

Prof. Dr. med. Matthias Gaida, Mainz

Datum der Verteidigung: 20.08.2024

Referat

Zielsetzung: In der vorliegenden Arbeit war es das Ziel, die am Universitätsklinikum Halle (Saale) operierten Adenokarzinome des Pankreas (PDAC), zu charakterisieren. Dabei wurde der statistische Zusammenhang unterschiedlicher histopathologischer Parameter untereinander sowie deren Einfluss auf das Gesamtüberleben untersucht. Ein besonderes Augenmerk lag auf der Rolle der Thrombozytenzahl bezogen auf die Tumorprogression. Die Arbeit soll dazu dienen, das Wissen hinsichtlich sinnvoller Biomarker und Prognosefaktoren in Bezug auf das PDAC zu erweitern. Zudem sollen die gewonnenen Informationen als Grundlage weiterer Forschungsprojekte dienen, da die selben Tumore für die Erstellung eines Tissue-Micro-Arrays (TMA) genutzt wurden.

Methoden: Grundlage der Arbeit sind retrospektiv erfasste Daten von 226 Patient:innen. Eingeschlossen wurden Personen, die ein histologisch gesichertes PDAC aufwiesen und im Zeitraum von 1994 bis 2018 primär am Universitätsklinikum in Halle (Saale) operiert wurden. Für die statistischen Analysen wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zur Prüfung auf Signifikanz des bivariaten Zusammenhangs sowie der Log-Rank-Test zur Berechnung der kumulativen Überlebensraten verwendet. Das Cox-Hazar-Modell wurde für die multivariate Analyse angewendet. In die multivariate Analyse wurden die Parameter eingeschlossen, welche in der univariaten Analyse signifikant waren. Ein p-Werte $<0,05$ wurden als signifikant angesehen.

Ergebnisse: Es zeigten sich zwischen den erhobenen Parametern mehrere signifikante Korrelationen. In der univariaten Lebenszeitanalyse ergaben sich zudem sechs Parameter (N-Status, M-Status, V-Status, Pn-Status, R-Status) als signifikante Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben. In einer nachfolgenden multivariaten Analyse zeigten sich der N-Status, V-Status sowie R-Status als stärkste unabhängige Prognosefaktoren im vorliegenden Studienkollektiv. Bezüglich der Fragestellung nach der Rezidivwahrscheinlichkeit ließen sich keine plausiblen Ergebnisse eruieren, sodass die Analysen nicht mit in die Arbeit einbezogen wurden.

Schlussfolgerung: Die vorliegenden Ergebnisse decken sich weitgehend mit der zu vergleichenden Literatur. Obwohl retrospektiv erfasste Daten immer mit Vorbehalt zu interpretieren sind, können sie als Basis zukünftiger prospektiver Studien dienen. Auch der Einfluss der Thrombozyten auf die Tumorprogression wird in Zukunft Inhalt weiterer Forschung sein. Dabei sollten die Thrombozyten nicht unabhängig von diesen beeinflussenden Cofaktoren interpretiert werden.

Fautz, Theresia: Evaluation klinisch-pathologischer Progressionsfaktoren und der Rolle von Thrombozyten bei Pankreaskarzinompatient:innen am Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale) Univ., Med. Fak., Diss., 81 Seiten, 2023

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	VI
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	XI
1 Einleitung	1
1.1 Pankreaskarzinom.....	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren.....	1
1.1.3 Pathologie	3
1.1.4 Symptome	5
1.1.5 Diagnostik	6
1.1.6 Staging und Grading	7
1.1.7 Therapie	10
1.2 Thrombozyten.....	12
1.2.1 Einfluss der Thrombozyten auf Tumorwachstum und Metastasierung	13
2 Zielsetzung	15
3 Material und Methoden	17
3.1 Patientenkollektiv.....	17
3.2 Datenerhebung.....	17
3.3 Datenbearbeitung.....	18
3.4 Statistische Methoden und Auswertung	18
4 Ergebnisse.....	21
4.1 Patientenkollektiv.....	21
4.2 Primärtumor (T-Status).....	22
4.3 Regionäre Lymphknoten (N-Status).....	24
4.4 Fernmetastasen (M-Status).....	26
4.5 Tumorstadium (UICC-Stadium).....	27
4.6 Grading.....	29
4.7 Lymphgefäßinvasion (L-Status).....	31

4.8	Blutgefäßinfiltration (V-Status).....	32
4.9	Perineurale Invasion (Pn-Status).....	34
4.10	Residualtumor (R-Status).....	35
4.11	CA19-9 (Carbohydrate-Antigen 19-9)	36
4.12	CEA (Carcinoembryonales Antigen).....	38
4.13	Thrombozyten.....	39
4.14	Multivariate Analyse	47
5	Diskussion	49
5.1	Patientenkollektiv.....	49
5.2	TNM-Klassifikation.....	50
5.2.1	Primärtumor (T-Status)	50
5.2.2	Regionäre Lymphknoten (N-Status).....	51
5.2.3	Fernmetastasen (M-Status)	52
5.3	Tumorstadium (UICC-Stadium).....	53
5.4	Grading.....	54
5.5	Lymphgefäßinvasion (L-Status).....	55
5.6	Blutgefäßinfiltration (V-Status).....	56
5.7	Perineurale Infiltration (Pn-Status)	57
5.8	Residualtumor (R-Status).....	57
5.9	CA19-9 (Carbohydrate-Antigen 19-9)	59
5.10	CEA (Carcinomembryonales Antigen).....	60
5.11	Thrombozyten.....	61
5.12	Multivariate Analyse	63
5.13	Rezidiv	64
5.14	Stärken und Grenzen der Arbeit.....	64
6	Zusammenfassung	66
7	Literaturverzeichnis	68
8	Thesen.....	82

9	Anhang	83
---	--------------	----

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Abb	Abbildung
ADP	Adenosindiphosphat
AFL	Atypische flache Läsion
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASA Score	American Society of Anaesthesiologists Score
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best Supportive Care
CA19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CA125	Cancer Antigen 125
CDKN2A/p16	Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor 2A/Protein 16 (Engl.: cyclin dependent kinase inhibitor 2A)
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CRM	Zirkumferentieller Resektionsrand (Engl.: Circumferential Resection Margin)
CT	Computertomografie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMT	Epithelial-mesenchymale Transition
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie
EUS	Endosonografie
FAMMM	Familiäres atypisches multiples Muttermal- und Melanom-Syndrom
FAP	Familiärs adenomatöse Polyposis
FNA	Feinnadelaspiration
FU	Fluorouracil
FOLFIRINOX	Folinsäure/5-Fluorouracil/Irinotecan/Oxaliplatin
G	Grading / Tumordifferenzierung
GEMCAP	(Gemcitabine/Capecitabine)
GNRI	Geriatric Nutritional Risk Index
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBOC	Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom (Engl.: Hereditary Breast and Ovarian Cancer)
HCV	Hepatitis-C-Virus

HNPPC	Hereditäres Nicht-Polypöses kolorektales Karzinom
IPMN	Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie
ITPN	Intraduktale tubulopapilläre Neoplasie
LFS	Li-Fraumeni-Syndrom
LNR	Lymphknoten-Ratio
L-Status	Lymphgefäßinvasion
MCN	Muzinöse zystische Neoplasie
MDCT	Multidetektor-Computertomografie
MLH	MutL-Homolog
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie
MRT/MR	Magnetresonanztomografie
M-Status	Fernmetastasen
Nab	Nanopartikel-Albumin-gebunden (Engl. Nanoparticle albumin bound)
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NKG2D- Rezeptor	Natürlicher Killerzell-Rezeptor Gruppe 2D (Engl. Natural Killer Group 2D Receptor)
N-Status	Regionäre Lymphknoten
OP	Operation
OS	Gesamtüberleben (Engl.: Overall survival)
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PanIN	Intraepitheliale Neoplasie des Pankreas (Engl.: Pancreatic Intraepithelial Neoplasia)
PDAC	duktales Adenokarzinom des Pankreas (Engl.: Pancreatic ductal adenocarcinoma)
PET	Positronenemissionstomografie
PJS	Peutz-Jeghers-Syndrom
Pn-Status	Perineurale Infiltration
R-Status	Residualtumor
Tab	Tabelle
TCIPA	Tumorzellinduzierte Plättchenaggregation
TGF- β	Transformierender Wachstumsfaktor β (Engl.: Transforming growth factor β)
TNM	Tumor-/Nod[ul]us-/Metastasen
TMA	Tissue-Micro-Array

T-Status	Primärtumor
TP53	Tumorsupressorprotein p53
TXA2	Thromboxan A2
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Engl.: Union for International Cancer) / Tumorstadium
US	Ultraschall
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
V-Status	Blutgefäßinfiltration
VTE	Venöse Thrombembolie
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
α	alpha
β	beta
δ	delta
λ	lambda
μ	my
μg	Mikrogramm
μl	Mikroliter
μm	Mikrometer
cm	Zentimeter
mm	Millimeter
U/ml	Units pro Milliliter
kU/l	Kilounits pro Liter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tumorprogressionsmodell des duktales Adenokarzinoms sowie die damit verbundenen genetischen Aberrationen.....	4
Abbildung 2: Zirkumferentieller Resektionsrand (CRM)	10
Abbildung 3: Therapieregime des duktales Adenokarzinoms	12
Abbildung 4: Geschlechterverteilung bei Erstdiagnose	21
Abbildung 5: Gesamtüberleben des Studienkollektivs	22
Abbildung 6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	22
Abbildung 7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom T-Status	24
Abbildung 8: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Lymphknotenmetastasierung	26
Abbildung 9: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Fernmetastasierung	27
Abbildung 10: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom UICC-Stadium	29
Abbildung 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Grading.....	31
Abbildung 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Lymphgefäßinfiltration	32
Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Blutgefäßinfiltration	33
Abbildung 14: Gesamtüberleben bezogen auf den Pn-Status	35
Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom R-Status.....	36
Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von CA 19-9	38
Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von CEA.....	39
Abbildung 18: Bloxplot Thrombozyten*T-Status.....	40
Abbildung 19: Boxplot Thrombozyten * N-Status	40
Abbildung 20: Boxplot Thrombozyten * M-Status	41
Abbildung 21: Boxplot Thrombozyten * UICC-Status.....	41
Abbildung 22: Boxplot Thrombozyten * Grading	42
Abbildung 23: Boxplot Thrombozyten * L-Status.....	42

Abbildung 24: Boxplot Thrombozyten * V-Status	43
Abbildung 25: Boxplot Thrombozyten * Pn-Status.....	44
Abbildung 26: Boxplot Thrombozyten * R-Status	44
Abbildung 27: Boxplot Thrombozyten * CA 19-9	45
Abbildung 28: Boxplot Thrombozyten * CEA	45
Abbildung 29: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Thrombozytenzahl.....	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tumorstadium (UICC) (Wittekind, 2017).....	8
Tabelle 2: Zusammenhang klinisch-pathologischer Variablen mit der Tumorgröße und -ausdehnung	23
Tabelle 3: Zusammenhang klinisch-pathologische Variablen mit der Lymphknotenmetastasierung	24
Tabelle 4: Zusammenhang klinisch-pathologischer Variablen mit der Fernmetastasierung	26
Tabelle 5: Zusammenhang klinisch-pathologischer Variablen mit dem UICC-Stadium.....	28
Tabelle 6: Zusammenhang klinisch-pathologischer Variablen mit dem Grading.....	29
Tabelle 7: Zusammenhang klinisch-pathologischer Variablen und Lymphgefäßinvasion	31
Tabelle 8: Zusammenhang klinisch-pathologischer Variablen mit der Blutgefäßinfiltration	33
Tabelle 9: Zusammenhang klinisch-pathologischer Variablen mit der perineuralen Infiltration	34
Tabelle 10: Zusammenhang klinisch-pathologischer Variablen mit dem R-Status.....	35
Tabelle 11: Zusammenhang klinisch-pathologischer Variablen mit CA 19-9.....	36
Tabelle 12: Zusammenhang klinisch-pathologischer Merkmale mit Thrombozyten	46
Tabelle 13: Cox-Regression Gesamtüberleben	48

1 Einleitung

1.1 Pankreaskarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Pankreaskarzinom ist die zwölfthäufigste maligne Erkrankung sowie siebthäufigste Krebstodesursache weltweit (Arnold et al., 2020; Sung et al., 2021). In Deutschland nimmt das Pankreaskarzinom Platz sechs bei Frauen sowie Platz sieben bei Männern der häufigsten Krebserkrankungen ein. Bei Betrachtung der häufigsten Krebstodesursachen der deutschen Bevölkerung belegt es den vierten Platz (Robert Koch Institut, 2019). Männer erkranken und versterben weltweit häufiger als Frauen (Arnold et al., 2020). Dies entspricht den Daten der deutschen Bevölkerung. Im Jahr 2019 wurden laut Robert-Koch-Institut in Deutschland 19.685 neue Fälle diagnostiziert. Dabei erkrankten 9.956 Männer sowie 9.729 Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt für Frauen bei 76 Jahren und für Männern bei 72 Jahren.

Mit 19.222 Todesfällen verstarben im Jahr 2019 fast genauso viele Patient:innen wie letztlich auch am Pankreaskarzinom erkrankten (Robert Koch Institut, 2019). Aufgrund fehlender Frühsymptome und der folglich späten Diagnose liegt die 5-Jahres-Überlebensrate für beide Geschlechter bei nur 10% (Robert Koch Institut, 2019).

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Entstehungsursachen des Pankreaskarzinoms sind nicht eindeutig geklärt (Hidalgo, 2010). Es sind jedoch einige Risikofaktoren bekannt, die eine Karzinomentstehung begünstigen können, sodass von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen werden kann. Dabei unterscheidet man die nicht modifizierbaren Risikofaktoren, wie Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Blutgruppe, familiäre und genetische Faktoren, sowie Diabetes Mellitus Typ 2 von den modifizierbaren Risikofaktoren, zu denen Rauchen, Alkohol, Adipositas, ein hoher BMI ($> 30\text{kg/m}^2$), Ernährungsfaktoren sowie eine chronische Pankreatitis und chronische Infektionen gezählt werden (McGuigan et al., 2018; Rawla et al., 2019). Das Alter ist einer der Hauptrisikofaktoren des Pankreaskarzinoms, wobei der Häufigkeitsgipfel zwischen der siebten und achten Lebensdekade liegt (Kleeff et al., 2016). Weltweit erkranken und versterben häufiger Männer als Frauen an einem Pankreaskarzinom (Rawla et al., 2019). Als Grund für die höhere Inzidenz bei Männern vermutet man eine vermehrte Exposition gegenüber umwelt- und berufsbedingten Faktoren sowie erhöhten Tabak- und Alkoholabusus im Vergleich zu Frauen (Rawla et al., 2019). Auch wurde gezeigt, dass es eine Korrelation

zwischen bestimmten Blutgruppen und einem erhöhten Risiko für das Pankreaskarzinoms gibt. Wolpin et al. wiesen nach, dass Personen mit der Blutgruppe A, AB oder B ein signifikant höheres Risiko haben als Patient:innen mit der Blutgruppe 0 (Wolpin et al., 2009). Des Weiteren sind etwa 5-10% der Pankreaskarzinome familiär bedingt (Shi et al., 2009). Von den familiären Pankreaskarzinomen sind die sogenannten erblich bedingten Karzinome zu unterscheiden, die aufgrund genetischer Syndrome entstehen (Esposito et al., 2015). Zu den prädisponierenden Syndromen zählen das Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS), das Hereditäre Nicht-Polypöse kolorektale Karzinom (HNPCC bzw. Lynch-Syndrom), Familiäre atypische multiple Muttermal- und Melanom-Syndrom (FAMMM), die Familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP), das Li-Fraumeni-Syndrom (LFS) sowie das Hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom (HBOC) (Benzel and Fendrich, 2018; Esposito et al., 2015; Rieder and Bartsch, 2004; Wormann and Algul, 2013). Auch zeigen Erbkrankheiten, die mit chronischen Entzündungen der Bauchspeicheldrüse einhergehen, ein erhöhtes Risiko für eine Karzinomentstehung. Hierzu zählen die hereditäre Pankreatitis oder die Zystische Fibrose (McWilliams et al., 2010; Singhi et al., 2014). Auch eine nicht hereditär bedingte chronische Pankreatitis stellt ein relevantes Risiko für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms dar (Raimondi et al., 2010). Ein Diabetes mellitus ist sowohl Frühsymptom als auch Ursache des Pankreaskarzinoms (Ben et al., 2011; Kleeff et al., 2016; Mizrahi et al., 2020). Der durch ein Pankreaskarzinom verursachte Diabetes wird als Diabetes mellitus Typ 3c bezeichnet (Magruder et al., 2011). Nikotinabusus gehört zu den epidemiologisch am besten untersuchten Risikofaktoren (Herold, 2019). Raucher:innen haben ein circa 50% erhöhtes Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken (Bosetti et al., 2012; Kleeff et al., 2016; Lowenfels and Maisonneuve, 2004). Hassan et al. konnten einen Zusammenhang zwischen einem starken Alkoholkonsum (> 60 ml Alkohol/ Tag) und dem erhöhten Risiko (60%) eines Pankreaskarzinoms bei Männern, jedoch nicht bei Frauen zeigen (Hassan et al., 2007). Tramacere et al. beobachteten einen Risikoanstieg um 20 % bei starkem Alkoholkonsum im Vergleich zu Gelegenheits- oder Nichttrinkern (Tramacere et al., 2010). Auch wirken sich mangelnde Bewegung, ein erhöhter BMI (>30kg/m²) sowie eine ungesunde Ernährung positiv auf die Entstehung eines Pankreaskarzinoms aus (Larsson and Wolk, 2012; Michaud et al., 2001; Stolzenberg-Solomon et al., 2013). Weitere Risikofaktoren stellen chronische Infektionen durch Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV) (Xu et al., 2013) sowie eine Helicobacter pylori-Infektion (Guo et al., 2016) dar. Es konnte gezeigt werden, dass eine HBV- und HCV-Infektion das Risiko für ein Pankreaskarzinom um 20% bzw. 23% erhöht (Xu et al., 2013).

1.1.3 Pathologie

Karzinome des Pankreas werden histologisch differenziert in epitheliale (exokrin und endokrin) und nichtepitheliale Neoplasien. Die exokrinen Karzinome können weiter in duktale und azinäre Tumore unterteilt werden (Haeberle and Esposito, 2019). Nach ihrem biologischen Verhalten werden sie in benigne, prä maligne sowie maligne Neoplasien unterschieden (Esposito et al., 2015; Haeberle and Esposito, 2019). Mit einem Anteil von 90% macht das duktale Adenokarzinom (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) als sporadischer epithelialer nicht-neuroendokriner Tumor das häufigste Karzinom in der Bauchspeicheldrüse aus (Esposito et al., 2015). Vom duktalem Adenokarzinom sind unter anderem die seltener auftretenden Azinuszellkarzinome und neuroendokrinen Karzinome zu unterscheiden, die eine eigene Untergruppe bilden (Oberhuber et al., 2019).

Es sind nichtinvasive Vorläuferläsionen des duktalem Adenokarzinoms des Pankreas (PDAC) beschrieben, die durch Akkumulation von Mutationen verschiedener Gene über Zwischenstufen in ein invasives Karzinom übergehen können (Hruban et al., 2000; Maitra et al., 2003; Saiki and Horii, 2014). Dabei unterscheidet man die mikroskopischen von den makroskopischen Vorläuferläsionen (Haeberle and Esposito, 2019). Die intraepitheliale Pankreasneoplasie (PanIN) sowie die atypische flache Läsion (AFL) werden zu den mikroskopischen Vorläufern gezählt, während die intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie (IPMN), die muzinös zystische Neoplasie (MCN) sowie die intraduktale tubulopapilläre Neoplasie (ITPN) die makroskopischen Vorläuferläsionen definieren (Haeberle and Esposito, 2019; Maitra et al., 2005).

Bei der Pathogenese spielen unter anderem molekulare Mechanismen eine Rolle. Dabei handelt es sich um die Aktivierung von Protoonkogenen (z.B. k-RAS) sowie die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen (z.B. TP53, CDKN2A/p16, SMAD4) oder DNA-Mismatch-Reparaturgenen (z.B. MLH1) (Maitra et al., 2006).

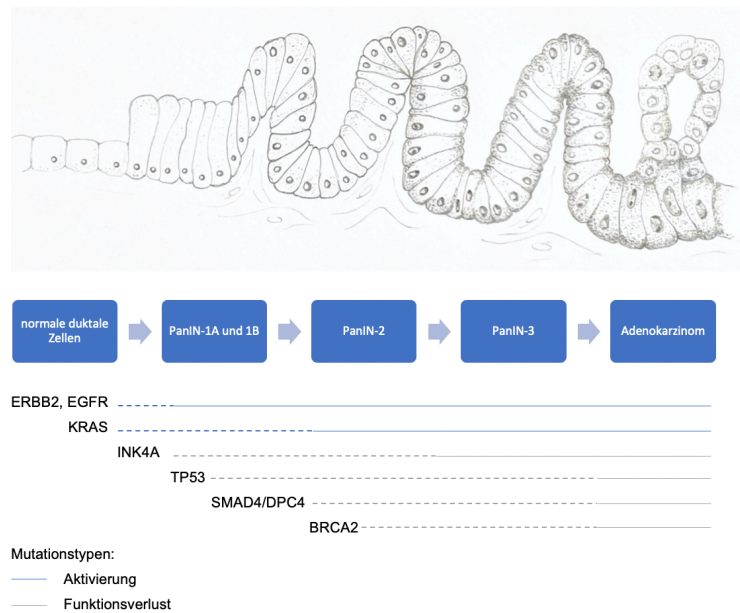


Abbildung 1: Tumorprogressionsmodell des duktales Adenokarzinoms sowie die damit verbundenen genetischen Aberrationen (Grafik selbstständig erstellt nach Modell von und mit freundlicher Genehmigung durch Dr. Timo Kehl)

Makroskopisch präsentiert sich das Karzinom meist als fester weiß-gelblicher Tumor (Winter et al., 2006), der häufiger im Pankreaskopf als im Körper- oder Schwanzbereich zu finden ist (Haeberle and Esposito, 2019). Da das Pankreas nicht von einer Kapsel umgeben ist, kann der Tumor ungehindert in den peripankreatischen Raum infiltrieren und sich entlang des Nervenplexus ausbreiten. Des Weiteren metastasiert das Karzinom auf diesem Weg in benachbarte Gefäße, wie zum Beispiel die Arteria mesenterica superior, sowie die umliegenden Lymphknotenstationen (Esposito et al., 2015).

Mikroskopisch ist das klassische Duktale Adenokarzinom durch atypische tubuläre Drüsen charakterisiert, die an mittelgroße oder kleine Pankreasgänge erinnern und in ein, für das PDAC charakteristisches, desmoplastisches Stroma eingebettet sind (Esposito et al., 2015; Haeberle and Esposito, 2019; Korc, 2007). Daneben können auch nichttubuläre Komponenten wie klarzellige, kribriorme, gyriforme, mikropapilläre oder komplexe Komponenten vorkommen, die mit dem Überleben korrelieren (Schlitter et al., 2017b). Das den Tumor umgebende desmoplastische Stroma kann bis zu 80% der Tumormasse ausmachen (Erkan et al., 2010). Es besteht neben tumorassoziierten Fibroblasten und pankreatischen Sternzellen aus Endothel- und Immunzellen sowie Nervenzellen und extrazelluläre Matrix (Chu et al., 2007; Erkan et al., 2012; Korc, 2007). Dieses den Tumor umgebende Stroma ist entscheidend für die Progression sowie die Metastasierung und erschwert die therapeutische Wirkung der verabreichten Medikamente (Kota et al., 2017).

1.1.4 Symptome

Da das Pankreaskarzinom meist keine spezifischen Frühsymptome zeigt, wird es häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (Chu et al., 2017; Kim and Ahuja, 2015; Wolfgang et al., 2013). In vielen Fällen hat es zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in andere Organe metastasiert (Wolfgang et al., 2013). Das Auftreten der Symptome kann ein erster Hinweis auf die Lokalisation des Tumors im Pankreasgewebe sowie auf das Stadium der Krebserkrankung sein (Gheorghe et al., 2020; Hidalgo, 2010; Mizrahi et al., 2020). 60 bis 80% der duktaalen Adenokarzinome sind im Pankreaskopf lokalisiert, während 20 bis 25% im Körper und im Schwanz der Drüse sitzen. Die restlichen 10 bis 20% haben zum Zeitpunkt der Diagnose bereits das gesamte Organ befallen (Loos et al., 2009; Modolell et al., 1999).

Tumore im Bereich des Pankreaskopfes führen häufig zu einer Obstruktion des Gallengangs. Dies kann sich klinisch unter anderem durch cholestatische Symptome, wie einen schmerzlosen Ikterus, acholische Stühle, dunklem Urin sowie einer Steatorrhoe präsentieren (Haeberle and Esposito, 2019; Mizrahi et al., 2020; Porta et al., 2005). Gelbsucht tritt bei Karzinomen des Pankreaskopfes als Frühsymptom in circa 25% der Fälle auf. Ein intermittierender Ikterus spricht für ein Karzinom im Bereich der Papille. Im Spätstadium ist ein Ikterus mit 90%iger Wahrscheinlichkeit vorhanden (Herold, 2019).

Ist der Ductus choledochus durch den Tumor verlegt, kann unterhalb des Rippenbogens eine prallelastische schmerzlose Gallenblase getastet werden. Dieses Phänomen wird in Kombination mit einem Ikterus als Courvoisier-Zeichen bezeichnet und ist ebenfalls ein Symptom des Pankreaskopfkarzinoms (Herold, 2019). Tumore im Bereich des Korpus oder Schwanz manifestieren sich meist durch unspezifische Symptome wie Bauch- und Rückenschmerzen, Gewichtsverlust, Anorexie, Asthenie, Übelkeit und Erbrechen (Porta et al., 2005). Rückenschmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule sind ein häufiges Erstsymptom (Herold, 2019) und können Hinweis auf die Infiltration des Plexus coeliacus oder eine sekundäre Pankreatitis sein (Bond-Smith et al., 2012). Häufig manifestiert sich das Pankreaskarzinom mit Symptomen einer Pankreatitis. Dies stellt eine der schwierigsten Differentialdiagnosen dar (Herold, 2019). Auch ein neu aufgetretener Diabetes mellitus kann Zeichen eines Pankreaskarzinoms sein (Chari et al., 2005; Herold, 2019). Durch eine tumorbedingte Obstruktion des Pankreasgangs oder einen Verlust des funktionellen Parenchyms kann es zu einer Pankreasinsuffizienz kommen, die sich unter anderem durch postprandiale Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Meteorismus, Diarrhoe oder als Steatorrhoe manifestiert (Bond-Smith et al., 2012; Mizrahi et al., 2020; Tseng et al., 2016). Große Tumore können zur Kompression des

Duodenums sowie des Magenausgangs führen. Dies kann Magenentleerungsstörung, Übelkeit und Appetitlosigkeit zur Folge haben (Bond-Smith et al., 2012). Seltene paraneoplastische Syndrome sind eine erhöhte Thromboseneigung, sowie eine Thrombophlebitis migrans (Trousseau-Syndrom) (Herold, 2019; Stoyanov et al., 2019). Weiterhin zeigt der Bauchspeicheldrüsenkrebs die höchste Inzidenz an Depressionen unter allen Tumoren des Verdauungstraktes (Jia et al., 2010). Häufig tritt eine Depression schon vor der Diagnose des Karzinoms in Erscheinung (Fras et al., 1967).

1.1.5 Diagnostik

Bei neu auftretenden Oberbauch- sowie Rückenschmerzen oder einem neu aufgetretenen schmerzlosen Ikterus sollte die Einleitung einer Pankreaskarzinom-Diagnostik in Erwägung gezogen werden (Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, 2021). Bei Verdacht auf ein Pankreaskarzinom sowie bei Hochrisikopatient:innen wird zu Beginn der Diagnostik eine Bildgebung durchgeführt (Chu et al., 2017). Bewährte Methoden zur Visualisierung des Tumors bieten die Abdomensonografie, die Endosonografie (EUS), Multidetektor-Computertomografie (MDCT) sowie die Magnetresonanztomografie (MRT) mit Cholangiopankreatikografie (MRCP) (Lee and Lee, 2014; Michl et al., 2006; Zhang et al., 2018a). Initial wird als nichtinvasive sowie kostengünstige Methode eine Abdomensonografie durchgeführt (Lee and Lee, 2014; Miura et al., 2006). Neben der Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung ist die Abdomensonografie eine sensitive Methode zur Detektion von Lebermetastasen (Michl et al., 2006). Begrenzt wird diese Verfahren durch die Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers, dem Stadium der Erkrankung, Luftüberlagerung der Darmschlingen sowie dem Habitus der Patient:innen (Lee and Lee, 2014; Miura et al., 2006). Die MDCT ist die Methode der Wahl zur Abklärung auffälliger Pankreasläsionen sowie zur Darstellung der Gefäßbeteiligung und Fernmetastasen als einer der wichtigsten Indikatoren der Tumorresektabilität (Li et al., 2006; Zhang et al., 2018a). Die MRCP ist eine nichtinvasive MRT-Technik zur Darstellung des Pankreas- und Gallengangsystems. Somit stellt sie eine gute Alternative zu invasiven ERCP dar (Maccioni et al., 2010). Die ERCP dient der Darstellung von Gangveränderungen, ist jedoch nicht in der Lage tumoröse Pankreasraumforderungen darzustellen (Loos et al., 2009). Die Endosonografie (EUS) ist ebenfalls eine invasive Methode, die hochauflösende Bilder der Bauchspeicheldrüse liefert. Dieses diagnostische Verfahren dient der Detektion von kleinen Tumoren, Gefäßinvasionen sowie peripankreatischen Lymphknotenmetastasen (Kitano et al., 2019; Pakzad et al., 2006). Es bietet außerdem die Möglichkeit einer gleichzeitigen Intervention im Sinne einer

Feinnadelaspirationszytologie (EUS-FNA) zur histologischen Untersuchung (Kitano et al., 2019; Zhang et al., 2018a).

Laut der aktuellen Leitlinie sollten Patient:innen mit einem resektablen Befund präoperativ ein 2-phasen Dünnschicht-Computertomografie (CT) sowie anschließend ein Leber-Magnetresonanztomografie (MRT) erhalten. Die Positronenemissionstomografie (PET) und die PET-CT kann ergänzend beziehungsweise alternativ zu den oben genannten Methoden zur Ausbreitungsdiagnostik eingesetzt werden (Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, 2021) .

Laborchemisch wird präoperativ der Tumormarker CA19-9 bestimmt. Bei exzessiv erhöhtem präoperativem CA19-9 ergibt sich auch ohne bildgebendes Korrelat der Verdacht einer metastatischen Aussaat und folglich die Indikation für eine Staging-Laparoskopie (Karachristos et al., 2005). Zur Diagnosesicherung sollte ein Gewebebiopsie gewonnen und histologisch untersucht werden. Ist eine kurative Resektion nicht möglich sollte vor Beginn einer palliativen Radio- oder Chemotherapie eine zytologische oder histologische Diagnosesicherung mittels EUS-FNA erfolgen (Michl et al., 2006). Patient:innen mit einem potentiell kurativ resezierbaren Karzinom sollten primär einer operativen Therapie zugeführt werden (Michl et al., 2006).

1.1.6 Staging und Grading

1.1.6.1 TNM-Klassifikation und Tumorstadium (UICC)

Die Beurteilung der anatomischen Ausdehnung des Tumors mittels der TNM-Klassifikation dient unter anderem der besseren Therapieplanung und ermöglicht es, eine Prognose bezüglich des Überlebens vorauszusagen (Hlavsa et al., 2018; Wittekind, 2017). Dabei basiert die Beurteilung auf drei Komponenten: Ausbreitung des Primärtumors (T-Status), Fehlen oder Vorhandensein und Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen (N-Status) und Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (M-Status) (siehe Kapitel A.1 im Anhang) (Wittekind, 2017). Im Jahr 2017 erschien die neue Auflage (8. Auflage) der TNM-Klassifikation, die einige Neuerungen mit sich brachte. Die lokale Tumorausdehnung wird seither, mit Ausnahme des T4-Status, streng größenbasiert klassifiziert. Der T1-Status wird außerdem nochmals nach der Größe subklassifiziert (siehe Tab. A1 im Anhang). Des Weiteren wird nicht mehr nur zwischen dem Vorhandensein (N1) und Nichtvorhandensein (N0) von Lymphknotenmetastasen unterschieden, sondern die Anzahl der positiven Lymphknoten beurteilt (Wittekind, 2017) (siehe Tab. A2 im Anhang). Aus dem T-, N- sowie M-Status ergibt sich das Tumorstadium nach der Union for international cancer control (UICC)

(Tab.1). Dieses stellt einen der wichtigsten Prognoseparameter nach einer kurativ intendierten Resektion dar (Oberhuber et al., 2019; Wittekind, 2017).

Tabelle 1: Tumorstadium (UICC) (Wittekind, 2017)

UICC - Tumorstadium			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium III	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

1.1.6.2 Grading

Das Grading (Tumordifferenzierungsgrad) beschreibt den Grad der Abweichung des Tumorgewebes vom Originalgewebe (Wasif et al., 2010). Es liefert zusammen mit der TNM-Klassifikation wichtige Informationen bezüglich der Prognoseabschätzung (Munding et al., 2011). Neben der Drüsendifferenzierung gehen Muzinproduktion, Anzahl der Mitosen sowie Kernpleomorphien in das Grading mit ein (Ansari et al., 2016). Das Grading (G) reicht von gut differenzierten über mäßig und schlecht differenzierten bis hin zu undifferenzierten/anaplastischen Karzinomen (siehe Tab. A.5 im Anhang) (Hlavsa et al., 2018).

1.1.6.3 L-, V- und Pn-Status

Die Lymphgefäßinvasion (L-Status), Blutgefäßinvasion (V-Status) sowie Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status) sind weitere Prognosefaktoren, die jedoch keine Relevanz bei der Therapieentscheidung haben (Munding et al., 2011; Oberhuber et al., 2019). Es wird jeweils zwischen dem Vorhandensein und Nichtvorhandensein der Invasion unterschieden (siehe Kapitel A.4 im Anhang). Die Lymphgefäße bilden eine direkte Verbindung zwischen dem Primärtumor sowie den drainierenden Lymphknoten. Daher ist die Invasion der Lymphgefäße sowie eine Metastasierung in die Lymphknoten kein seltenes Phänomen beim Pankreaskarzinom und mit einer schlechten Prognose assoziiert (Fink et al., 2016). Als primärer Weg der Fernmetastasierung gilt die Infiltration des Tumors in venöse Gefäße. Somit stellt sie einen Indikator für die Aggressivität des Pankreaskarzinoms dar und korreliert ebenfalls mit einer schlechten Prognose (Yamada

et al., 2018). Die perineurale Infiltration ist ein charakteristisches Merkmal von duktalem Pankreaskarzinomen, welche in 70-95% aller resezierten Pankreaskarzinome gefunden werden kann (Schorn et al., 2017). Verglichen mit anderen soliden Tumoren zeigt die perineurale Infiltration die höchste Prävalenz im Pankreaskarzinom (Liebl et al., 2014). Sie ist verbunden mit einer allgemein schlechten Prognose, einer erhöhten Rezidivrate sowie der Entstehung von Schmerzen (Alrawashdeh et al., 2019).

1.1.6.4 R-Klassifikation

Das „R“ steht für Residualtumor und beschreibt somit das Fehlen oder Vorhandensein eines Resttumors nach einer bereits erfolgten Behandlung. Da die TNM-Klassifikation die Behandlung nicht berücksichtigt, bildet die Beurteilung des Resttumors nach einer Behandlung eine gute und wichtige Ergänzung. Die R-Klassifikation ist somit essenzieller Bestandteil der Diagnostik, da sie zum einen den Erfolg der Therapie widerspiegelt und zum anderen bei der Planung des weiteren therapeutischen Vorgehens sowie der Vorhersage der Prognose eine essenzielle Rolle einnimmt (Wittekind, 2017). Bei einer Resektion im Gesunden (R0) sind an keinem der Resektionsränder Tumorzellen vorhanden. Von einer R1-Resektion spricht man beim Hinterlassen eines mikroskopischen Resttumors. Kann nicht der gesamte makroskopische Tumor während der Operation entfernt werden, wird dies als R2-Resektion bezeichnet (Ansari et al., 2016). In den letzten Jahren wurde ergänzend zum R-Status eine neue Definition der Resektionsrandbeteiligung etabliert, das sogenannte Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrandes (Circumferential Resectin Margin-CRM) (Haeberle and Esposito, 2019; Wittekind et al., 2009). Es beschreibt den minimalen Abstand zwischen dem Tumor und dem zirkumferentiellen Resektionsrand. Demnach würde man von einer R1-Resektion sprechen, wenn die Tumorzellen bis an den zirkumferentiellen Resektionsrand heranreichen, während R0-resezierte Karzinome als R0narrow (CRM-positiv) klassifiziert werden, sobald der Abstand der Tumorzellen zum Resektionsrand $\leq 1\text{mm}$ beträgt, jedoch diesen nicht erreicht oder als R0wide (CRM-negativ), wenn der Tumor $>1\text{mm}$ vom Absetzungsrand entfernt ist (Wittekind et al., 2009).

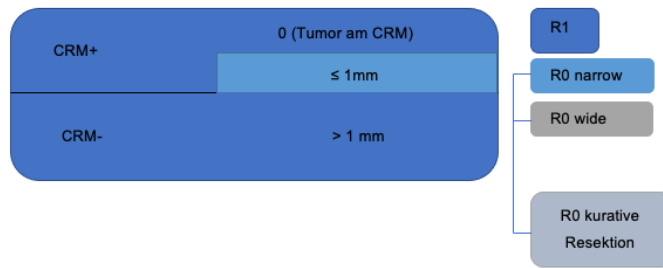


Abbildung 2: Zirkumferentieller Resektionsrand (CRM). Modifiziert nach der AWMF-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, 2021)

1.1.7 Therapie

Die einzige kurative Therapie des Pankreaskarzinoms stellt die vollständige chirurgische Resektion weit im Gesunden dar (Perini et al., 2008; Wagner et al., 2004). Aufgrund des häufig späten Diagnosezeitpunkts sind jedoch nur 10 bis 20% der Patient:innen für eine Pankreatektomie mit kurativem Ansatz geeignet. Bei fehlender Fernmetastasierung oder komplexer Gefäßinfiltration stellt den momentanen Therapiestandard eines Pankreaskarzinoms die chirurgische Resektion dar (Friess et al., 2003; Loos et al., 2009; Luketina et al., 2015). Zu den kurativ intendierten Operationsverfahren des Pankreaskopfkarcinoms zählen die partielle Duodenopankreatektomie (klassische Kausch-Whipple-OP) sowie die pilyoruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie nach Traverso-Longmire (Friess et al., 2003; Loos et al., 2009; Michalski et al., 2007). Die Standardoperation bei Tumoren des Pankreaskörpers oder -schwanzes ist eine Pankreaslinksresektion in Kombination mit einer Lymphadenektomie der peripankreatischen Lymphknotenstationen sowie einer Splenektomie (Kleeff et al., 2016; Michalski et al., 2007). Die Indikation einer totalen Pankreatektomie ist streng zu stellen, da sie mit einem schwer einzustellenden Diabetes mellitus sowie einer exokrinen Insuffizienz einhergeht (Friess et al., 2003; Loos et al., 2009). Wenn indiziert, so wird sie als eine Kombination aus der klassischen Kausch-Whipple-Operation sowie einer Pankreaslinksresektion mit Splenektomie durchgeführt (Friess et al., 2003). Die Operation sollte auf multifokale und sehr große Tumore sowie intraduktale papillär-muzinöse Tumoren (IPMN) begrenzt sein (Friess et al., 2003; Loos et al., 2009; Michalski et al., 2007). Basierend auf mehreren Studien gehört zum derzeitigen kurativ intendierten Standard neben der chirurgischen Therapie die nachfolgende adjuvante Chemotherapie (Heinrich and Lang, 2017; Springfield et al., 2020). Durch eine adjuvant durchgeführte Chemotherapie nach kurativer Resektion (R0/R1) kann das Langzeitüberleben verbessert werden. Der momentane Standard bei fitten Patient:innen

(ECOG 0-1) ist eine Therapie mit modifizierter Folinsäure, 5-Fluoruracil, Irinotecan und Oxaliplatin (mFOLFIRINOX) (Klaiber et al., 2018; Springfield et al., 2019). Bei unfitten Patient:innen (ECOG ≥ 2) wird ein Gemcitabin- basiertes Schema (GEMCAP), einer Monotherapie mit Gemcitabin oder 5-Fluoruracil vorgezogen (Mas et al., 2020). Eine adjuvante Radiochemotherapie nach kurativer Resektion sollte nur innerhalb von Studien durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, 2021). Derzeit wird die neoadjuvante Therapie (Chemotherapie, Radiotherapie, Radiochemotherapie) hauptsächlich bei borderline resektablen oder lokal fortgeschrittenen Tumoren ohne Fernmetastasierung im Rahmen von Studien eingesetzt (Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, 2021; Scheufele and Friess, 2020). Ziel der neoadjuvanten Chemotherapie soll die Steigerung der R0-Resektionsrate, eine frühzeitige Behandlung von Mikrometastasen sowie eine bessere Verträglichkeit der Chemotherapie vor einer Operation sein (Springfield et al., 2020). Patient:innen mit einem metastasierten, lokal fortgeschrittenen, irresektablen Karzinom werden in palliativer Intention behandelt (Heinrich and Lang, 2017; Springfield et al., 2020). Dabei sollte je nach Allgemeinzustand, Komorbiditäten und Alter eine Kombinationstherapie wie FOLFIRINOX oder Gemcitabin/Nab-Paclitaxel als Erstlinientherapie einer Monotherapie vorgezogen werden (Abbassi and Algul, 2019; Springfield et al., 2019). Alternativ kann Gemcitabin in Kombination mit Erlotinib (EGFR-Inhibitor) oder als Monotherapie bei Patient:innen mit reduziertem Allgemeinzustand eingesetzt werden (Abbassi and Algul, 2019). Eine palliative Radio- bzw. Radiochemotherapie wird bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht-metastasiertem Karzinom, die im Verlauf der Induktionstherapie keine Krankheitsprogression aufweisen, empfohlen. Als Kombinationspartner werden Gemcitabin oder Capecitabin eingesetzt (Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, 2021).

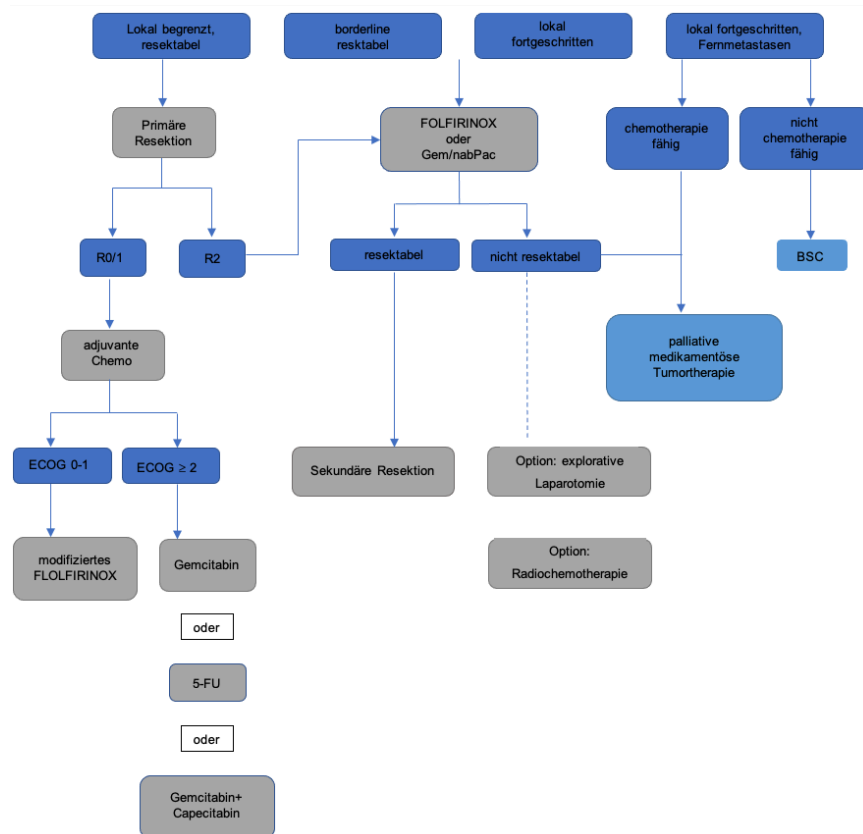


Abbildung 3: Therapieregime des duktales Adenokarzinoms. Modifiziert nach Onkopedia-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, 2021; Onkopedia-Leitlinien:Pankreaskarzinom, 2018)

1.2 Thrombozyten

Thrombozyten sind kleine (2-4µm) bikonvexe, diskoide, kernlose hämatopoetische Zellen. Sie entstehen im Knochenmark aus Megakaryozyten und werden von dort in die Blutbahn abgegeben (McNicol and Israels, 2008; Plantureux et al., 2018). Neben der myelogenen Bildung gibt es Hinweise darauf, dass die Lunge zu einem großen Teil an der Thrombozytensynthese beteiligt ist (Lefrancais et al., 2017). Physiologisch zeigt sich eine Thrombozytenzahl zwischen 150.000 bis 450.000/µl Blut (Jurk, 2021; Mai and Inkielewicz-Stepniak, 2021). Damit sind sie als kleinste zirkulierende hämatopoetischen Zellen nach den Erythrozyten die zweithäufigste Zellart im Blut (Riedl et al., 2014). Von einer Thrombozytopenie spricht man ab einer Thrombozytenzahl < 150.000/µl (Jurk, 2021), während eine Thrombozytose durch pathologisch erhöhte Werte (> 450.000/µl) definiert ist (Schafer, 2004). Thrombozyten haben eine durchschnittliche Lebensdauer von acht bis zehn Tagen (McNicol and Israels, 2008). Danach werden sie durch Makrophagen und Neutrophile zur Milz transportiert, wo sie abgebaut werden (Holinstat, 2017). Die Thrombozyten enthalten drei Arten von Granula (α -, δ -(oder „dense“) und λ -

Granula), die wiederum viele verschiedene Botenstoffe gespeichert haben, welche bei Aktivierung freigesetzt werden (Gremmel et al., 2016; Holinstat, 2017; Plantureux et al., 2018). Im Blutstrom fließen die Blutplättchen in unmittelbarer Nähe zur Gefäßwand, um schnell auf Gefäßwanddefekte reagieren zu können (Holinstat, 2017; McNicol and Israels, 2008). Die primäre Aufgabe der Thrombozyten liegt in der Aufrechterhaltung der Hämostase, der Thrombusbildung sowie der Wundheilung (Holinstat, 2017). Auch werden den Thrombozyten nicht-hämostatische Aufgaben zugeschrieben. Sie wirken unter anderem in Form von Immunzellen bei der Elimination von Bakterien und Viren (Holinstat, 2017; McNicol and Israels, 2008). Ihre Rolle im Kontext mit entzündlichen Erkrankungen oder der Tumorprogression ist als Fehlfunktion der Thrombozyten zu werten (Gremmel et al., 2016; McNicol and Israels, 2008).

1.2.1 Einfluss der Thrombozyten auf Tumorwachstum und Metastasierung

Thrombozyten und Krebszellen stehen in einer wechselseitigen Beziehung. Die Tumorzellen selbst können die Thrombozyten aktivieren (Mammadova-Bach et al., 2015; Plantureux et al., 2018). Außerdem können Karzinomzellen neben der genannten Aktivierung zu einer Erhöhung der Blutplättchenzahl führen (Plantureux et al., 2018; Riedl et al., 2014). Dies wird als paraneoplastisches Phänomen angesehen (Nash et al., 2002; Riedl et al., 2014). Auf der anderen Seite spielen Thrombozyten eine entscheidende Rolle im Rahmen der Tumorprogression, indem sie das Tumorwachstum, die Angiogenese sowie die Metastasierung fördern (Mammadova-Bach et al., 2015; Nash et al., 2002; Tesfamariam, 2016). Zudem schützen Thrombozyten die Tumorzellen vor dem durch Chemotherapien bedingten programmierten Zelltod (Haemmerle et al., 2018).

Tumorzellen können die Thrombozyten auf zwei Wegen aktivieren: zum einen indirekt über die Freisetzung von Thrombozyten-Agonisten (z.B. ADP, TXA₂, Thrombin, PAF) (Plantureux et al., 2018) und zum anderen durch den direkten Kontakt (Mammadova-Bach et al., 2015). Thrombozyten exprimieren Adhäsionsmoleküle (z.B. Integrine, Glykoproteine, Selektine und Mucine), über die sie mit Karzinomzellen interagieren. Diese Interaktion führt zur Aktivierung der Blutplättchen sowie zur Freisetzung von mitogenen sowie angiogenen Faktoren, die das Tumorwachstum, die Angiogenese sowie die Metastasierung fördern (Plantureux et al., 2018; Tesfamariam, 2016). Neben der Aktivierung der Thrombozyten können Tumorzellen die Thrombozytenaggregation fördern, was als tumorzellinduzierte Thrombozytenaggregation (TCIPA) bezeichnet wird (Cho et al., 2017; Mezouar et al., 2016). Die Fähigkeit der Tumorzellen, die Thrombozytenaggregation zu fördern, korreliert mit deren metastatischem Potenzial

(Nieswandt et al., 1999; Plantureux et al., 2018). Durch die Aggregation der Thrombozyten um die Tumorzellen werden diese vor natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) abgeschirmt und somit vor der Lyse durch diese geschützt (Li, 2016; Nieswandt et al., 1999; Palumbo et al., 2005). Des Weiteren reguliert das von Thrombozyten freigesetzte TGF- β den NKG2D-Rezeptor auf NK-Zellen herunter und beeinträchtigt so deren Antitumorimmunität (Kopp et al., 2009; Li, 2016). Auch schützen die TCIPAs die Tumorzellen im Blutstrom vor mechanischen Schäden und fördern die Adhäsion der Tumorzellen ans Endothel (Egan et al., 2014; Gay and Felding-Habermann, 2011; Mezouar et al., 2016). Neben dem Schutz vor dem Immunsystem und den Scherkräften tragen Thrombozyten zur Metastasierung bei, indem sie die epithelial-mesenchymale Transition (EMT) sowie die Extravasation der Tumorzellen aus dem Gefäßsystem fördern (Li, 2016; Mammadova-Bach et al., 2015). Außerdem rekrutieren Thrombozyten Granulozyten sowie Monozyten, die folglich zur Bildung metastatischer Nischen führen (Labelle et al., 2014; Li, 2016). Des Weiteren unterstützen Thrombozyten die Neovaskularisation der Karzinome, indem sie als Quelle des in den α -Granula enthaltenen, vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) dienen (Italiano et al., 2008; Plantureux et al., 2018). Die durch VEGF induzierte Angiogenese ist essenziell für die Tumorentstehung, das Tumorwachstum sowie die Metastasierung (Riedl et al., 2014; Sabrkhany et al., 2011; Tesfamariam, 2016). Ein Zusammenhang besteht auch zwischen Krebserkrankungen und dem erhöhten Risiko für eine venöse Thrombembolie (VTE) aufgrund eines hyperkoagulablen Zustands, was als Trousseau-Syndrom bezeichnet wird (Mammadova-Bach et al., 2015; Palacios-Acedo et al., 2022; Riedl et al., 2014). Daher werden Thrombozyten als Parameter zur Einschätzung des VTE-Risikos bei Krebspatient:innen in Risikovorhersagemodelle einbezogen (Khorana et al., 2008; Riedl et al., 2014). Die Wechselwirkung der Thrombozyten und Tumorzellen wird in Zukunft weiter Gegenstand der Forschung sein, um Medikamente zu entwickeln, die diese Beziehung stören. Eine große Herausforderung wird darin bestehen, Medikamente zu identifizieren, die sich gegen die Wirkung der Thrombozyten bei der Krebsentstehung und -progression richten, jedoch die physiologische hämostatische Funktion nicht beeinträchtigen (Haemmerle et al., 2018; Riedl et al., 2014).

2 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die umfassende Charakterisierung der duktaalen Adenokarzinome des Pankreas, die primär am Universitätsklinikum Halle (Saale) im Zeitraum 1994 bis 2018 operiert wurden. Dabei wurden die wichtigen histopathologischen und klinischen Parameter erhoben und der Zusammenhang zwischen diesen sowie deren Einfluss auf das Gesamtüberleben untersucht. Zum einen sollen die Ergebnisse dazu beitragen, das Wissen bezüglich nützlicher Biomarker sowie Prognosefaktoren bei Krebserkrankungen der Bauchspeicheldrüse zu erweitern. Im Speziellen sollte die Rolle der Thrombozytenzahl im Blut bei den Pankreaskarzinompatient:innen und deren Einfluss auf das Überleben etwas genauer beleuchtet werden. Zum anderen sollen die in dieser Arbeit gewonnenen Informationen als Grundlage für weitere Forschungsprojekte dienen, da die selben Tumore für die Erstellung eines Tissue-Micro-Arrays (TMA) genutzt wurden. Somit kann in Zukunft die Korrelation von genetischen und histologischen Merkmalen und dem klinischen sowie biologischen Verhalten der Karzinome ermöglicht werden (Merseburger et al., 2003).

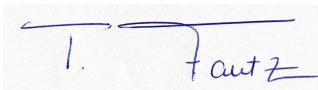
Hypothesen:

1. Wie sehen die absoluten und relativen Häufigkeiten der erhobenen Parameter im Gesamtkollektiv aus?
2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen klinischen und pathologischen Parametern beim duktaalen Adenokarzinom des Pankreas?
3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Thrombozytenzahl und anderen klinisch-pathologischen Progressionsfaktoren?
4. Beeinflussen die klinischen und pathologischen Parameter das Gesamtüberleben?
5. Haben die klinischen und pathologischen Parameter einen Einfluss auf die Rezidivwahrscheinlichkeit?

Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, Theresia Fautz, dass ich die vorliegende Doktorarbeit mit dem Titel „Evaluation klinisch-pathologischer Progressionsfaktoren und der Rolle von Thrombozyten bei Pankreaskarzinompatient:innen am Universitätsklinikum Halle (Saale)“ selbstständig verfasst habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet.

Die Arbeit wurde bisher keiner Prüfungsbehörde vorgelegt und auch nicht veröffentlicht. Frühere Promotionsversuche der Autorin bestehen nicht.

A handwritten signature in blue ink, consisting of a horizontal line above the letters 'T.' and 'Fautz'.

Frankfurt, 05.09.2024

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Grundlage dieser Arbeit sind retrospektiv erfasste Daten von 226 Patient:innen. Eingeschlossen wurden Patient:innen, die ein histologisch gesichertes duktales Adenokarzinom des Pankreas aufwiesen und im Zeitraum von 1994 bis 2018 primär am Universitätsklinikum in Halle (Saale) operiert wurden. Die Patient:innen stammen aus einem Gesamtkollektiv von 350 Personen, von denen Paraffinblöcke des Operationsmaterials dem Institut für Pathologie der Universität Halle (Saale) vorlagen. Von diesen mussten 124 Personen ausgeschlossen werden, da bei diesen retrospektiv keine Daten erhoben werden konnten, sie nicht am Uniklinikum Halle (Saale) operiert wurden, oder bei ihnen eine genaue Zeit unter Beobachtung nicht eruiert werden konnte. Bei lediglich einem der erhobenen Patient:innen bestand postoperativ ein makroskopischer Residualtumor (R2-Status) und bei nur vier Patient:innen ein T4-Status. Da mit diesen Personen keine sinnvolle Gruppe gebildet werden konnte, wurden diese von den folgenden Analysen ebenfalls ausgeschlossen.

3.2 Datenerhebung

Die zu den Gewebeschnitten gehörigen klinischen und pathologischen Daten wurden mittels Nexus, einem Pathologie-Informationssystem, sowie ORBIS, dem klinikinternen Patientendokumentationssystem, erfasst. Die Daten wurden in einem Zeitraum von Oktober 2018 bis November 2019 erhoben.

Oben genannte Systeme wurden auf folgende Merkmale untersucht: Geschlecht, Patient:innenalter, pathologische Daten, wie das Staging (TNM-Klassifikation), Grading (G), die Tumorklassifikation (UICC), Lymphgefäßinvasion (L-Status), Blutgefäßinvasion (V-Status), Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status) sowie den Resektionsstatus (R-Status) untersucht. Da die TNM-Klassifikation 2017 aktualisiert wurde, wurden ältere Befunde in das neue AJCC-Stagingsystem (8. Auflage) umcodiert. Des Weiteren wurden als Laborwerte die Thrombozytenzahl sowie die Tumormarker CA19-9 und CEA zusammengetragen. Dabei wurde das präoperative Labor mit dem geringsten Abstand zum Operationsdatum herangezogen. Fehlende interessierende Informationen, wie das Diagnose-, Sterbe- und Operationsdatum, das Datum des letzten Kontaktes, sowie Eigenschaften der Metastasierung wurden durch einen Antrag beim Klinischen Krebsregister Sachsen-Anhalt angefordert und ergänzt. Einige fehlende Laborwerte

wurden durch einen Antrag auf Einsicht der Patientenakten beim Archiv des Universitätsklinikums Halle (Saale) angefordert und ergänzt.

3.3 Datenbearbeitung

Zur übersichtlichen Darstellung wurden die oben genannten Daten primär in einer Excel-Tabelle (Version Excel 16) zusammengetragen.

Für eine erleichterte Auswertung wurden Berechnungen aus den erhobenen Rohdaten durchgeführt. So wurden unter anderem Zeitvariablen berechnet. Um das Gesamtüberleben (overall survival, OS) des Kollektivs mittels Kaplan-Meier-Analyse zu ermitteln, wurde die Zeit unter Beobachtung als Spanne zwischen Diagnosezeitpunkt und letzter Information ermittelt. Als letzte Information wurde das Sterbedatum oder der letzte vom Krebsregister erfasste Kontakt mit den Patient:innen gewertet (Pfirrmann, 2011). Ereignisse wie „Faktor Überleben“ (Tod ja/nein) wurden als kategoriale Variablen anhand der Informationen des Krebsregisters sowie ORBIS erstellt.

Zudem wurden metrische Daten wie die Thrombozytenzahl sowie die Tumormarker (CA19-9 und CEA) anhand laborinterner Cutoff-Werte des Zentrallabors des Universitätsklinikums Halle (Saale) in kategoriale Variablen umcodiert, um die Analysen zu erleichtern. Der Cutoff der Thrombozyten lag bei 450.000/ μ l, der des CA 19-9 bei 27 U/ml sowie des CEA bei 4,7 μ g/l.

Um größere Untergruppen zu bilden, wurde das Grading dichotomisiert, indem G1 und G2 sowie G3 und G4 zu einer Gruppe zusammengefasst wurden. Weiterhin wurden die Subgruppen des T1-Status zu einer Kategorie zusammengetragen.

Zur statistischen Auswertung wurde die Excel-Tabelle in das Programm SPSS Statistics Version 26 übertragen.

3.4 Statistische Methoden und Auswertung

Es erfolgte eine statistische Beratung durch Herrn PhD. Johannes Horn sowie Herrn Prof. Andreas Wienke des Instituts für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik des Universitätsklinikums Halle (Saale).

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS Version 26 für Mac verwendet. Zu Beginn wurde eine Plausibilitätskontrolle der erfassten kategorialen Variablen und metrischen Maßzahlen durchgeführt, um fehlerhafte oder nicht plausible Werte zu identifizieren. Diese wurden geprüft und gegebenenfalls korrigiert. Für die metrischen Daten wurden im Zuge der Plausibilitätskontrolle Mittelwert, 95%

Konfidenzintervall des Mittelwerts, Median, Varianz, Standardabweichung, Minimum, Maximum, Spannweite, Interquartilbereich, Schiefe und Kurtosis ermittelt. Zur grafischen Darstellung wurden Boxplot-Diagramme herangezogen. Für kategoriale Variablen wurden Häufigkeitsverteilungen und zugehörige Kreisdiagramme erstellt.

In der deskriptiven Analyse wurden für metrische Merkmale der Mittelwert und Median, die Standardabweichung sowie Spannweiten (Minimum und Maximum) ermittelt und zugehörige Histogramme angefertigt. Für kategoriale Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten (in Prozent) präsentiert. Kreisdiagramme wurden zur grafischen Illustration erstellt (Faik, 2018).

Für die Thrombozyten wurde die beschreibende Statistik um die Erstellung von Box-Plots ergänzt, um die Verteilung dieser in Abhängigkeit von den übrigen klinischen und pathologischen Parametern darzustellen.

Für die eingeschlossenen Merkmale wurden Kreuztabellen erstellt, um sich die Häufigkeitsverteilungen dieser anzuschauen. Zur Prüfung auf Signifikanz des bivariaten Zusammenhangs wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt. War die Voraussetzung für den Chi-Quadrat-Test (erwartete Zellenhäufigkeit mehr als 5 Fälle) nicht erfüllt, wurde der exakte Test nach Fisher angewendet (Rauch et al., 2019).

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse wurde die Analyse von Überlebens- bzw. Ereigniszeiten durchgeführt. Mittels des Log-rank-Tests wurden die daraus resultierenden Überlebenskurven verglichen und auf statistisch signifikante Unterschiede geprüft. Aus den Überlebenstabellen wurde die mediane Überlebenszeit in Tagen abgelesen und zur vereinfachten Darstellung in Monate umgerechnet. Es wurde das Gesamtüberleben (OS) berechnet, welches definiert ist als Zeitspanne zwischen der Diagnose sowie dem Eintritt des Todes. Dabei gilt zu beachten, dass der vorliegende Datensatz rechtszensierte Überlebenszeiten enthält. Das bedeutet, dass Patient:innen vorliegen, bei denen das Ereignis „Tod“ innerhalb des Beobachtungszeitraums nicht eintrat, die jedoch bis zum letzten Kontaktzeitpunkt lebten. Das Eintreten des Ereignisses in der Zukunft, also nach dem letzten Follow-up, ist möglich (Pfirrmann, 2011). In der Grafik nach Kaplan-Meier sind die zensierten Überlebenszeiten als senkrechte Striche illustriert.

Als multivariate Überlebensanalyse wurde eine Cox-Regression durchgeführt. Im Rahmen dieser wurden unabhängige Prognosefaktoren, die mit dem Gesamtüberleben assoziiert sind, ermittelt.

Für alle statistischen Vergleiche wurden zur Bestimmung des Signifikanzniveaus α folgende Werte gewählt: $p > 0,05$ nicht signifikant, $< 0,05$ signifikant (Pfirrmann, 2011).

Zur Übersichtlichkeit wurden bei der Prüfung des Zusammenhangs nur die signifikanten Ergebnisse präsentiert. Bezüglich des Überlebens kommen im Ergebnisteil sowohl die signifikanten als auch nicht signifikanten Ergebnisse zur Darstellung. Einige der Ergebnisse sind in tabellarischer und oder grafischer Form im Anhang zu finden.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

In die vorliegende Arbeit wurden 226 Patient:innen mit einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas eingeschlossen. Davon waren 104 Patientinnen (46,0%) weiblichen und 122 Patienten (54,0%) männlichen Geschlechts (siehe Abb.4).

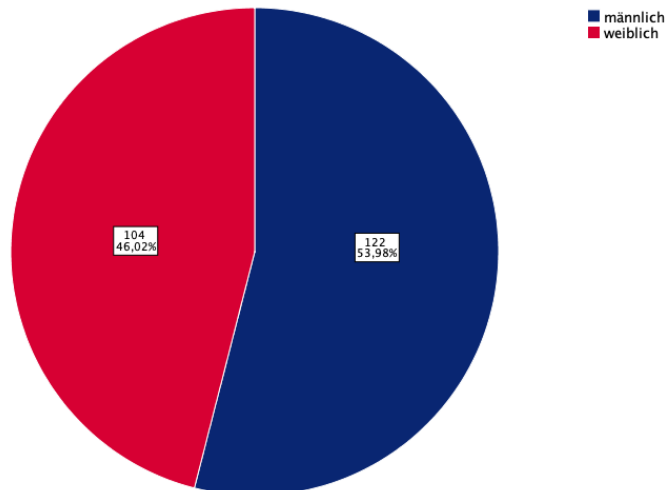


Abbildung 4: Geschlechterverteilung bei Erstdiagnose

Die Patient:innen waren bei Erstdiagnose zwischen 34 und 88 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter des gesamten Patientenkollektivs lag zum Diagnosezeitpunkt bei $65,41 \pm 9,37$ Jahren. Der Median betrug 66,00 Jahre. Bei den Patientinnen lag das durchschnittliche Alter bei $66,52 \pm 8,32$ Jahren im Vergleich zu $64,47 \pm 10,12$ Jahren bei den männlichen Patienten. Dabei war der Unterschied des Durchschnittsalters bei Erstdiagnose zwischen weiblichen und männlichen Patient:innen nicht signifikant. Das mediane Überleben nach Erstdiagnose im Gesamtkollektiv betrug 15,20 Monate (siehe Abb.5).

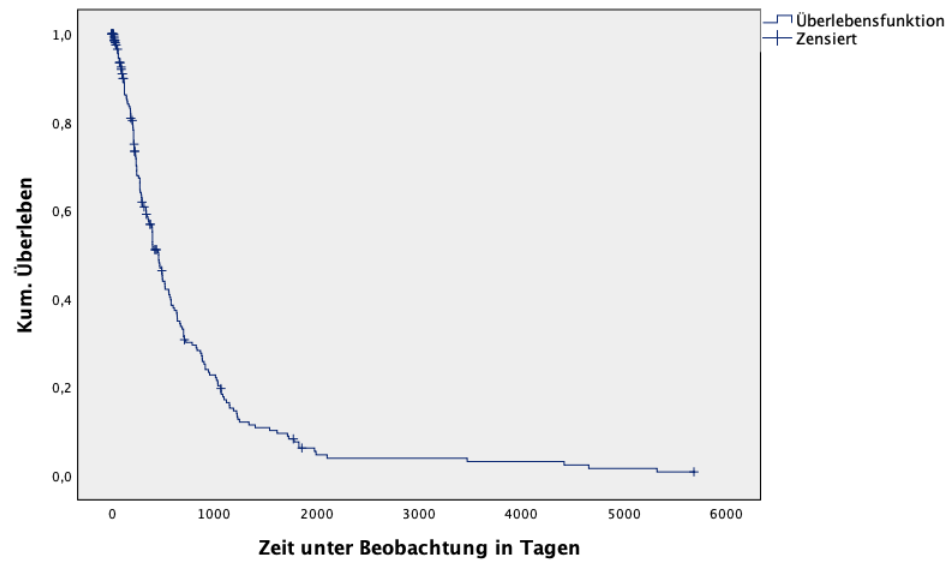


Abbildung 5: Gesamtüberleben des Studienkollektivs

Es konnte kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf das Überleben nachgewiesen werden. Die mediane Überlebenszeit der männlichen Patienten lag bei 17,23 Monaten, die der weiblichen Patientinnen bei 13,20 Monaten. Dieser Unterschied war nicht signifikant (Log Rank (Mantel-Cox) Chi-Quadrat 0,343; df 1; $p=0,558$ siehe Abb.6).

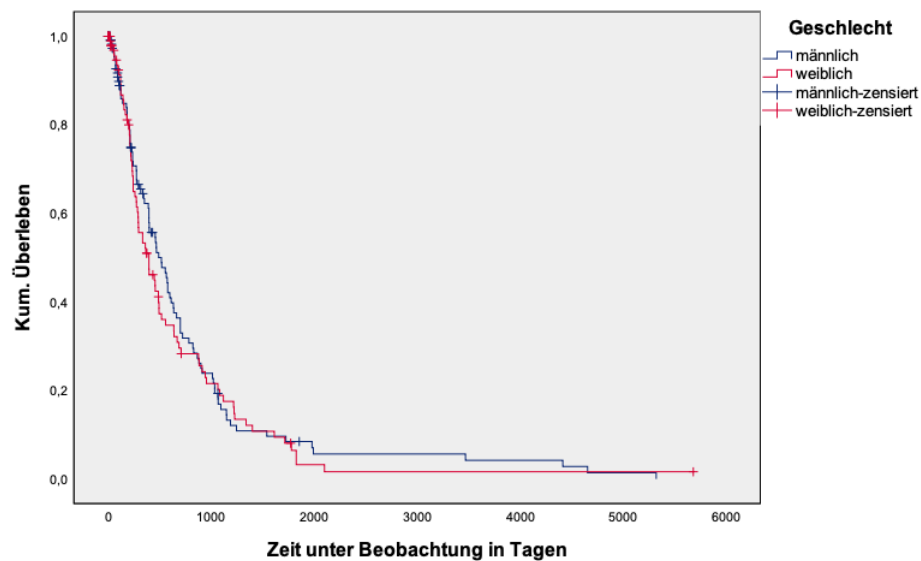


Abbildung 6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

4.2 Primärtumor (T-Status)

Bei den untersuchten Patient:innen war der T2-Status (Tumorgröße 2-4cm) mit 46,9% (n=105) gefolgt vom T3-Status (Tumorgröße > 4cm) mit 43,3% (n=97) am häufigsten

vertreten. 22 Patient:innen (9,8%) zeigten einen T1-Status (Tumorgröße < 2cm). Dies setzt sich zusammen aus Patient:innen mit T1a- (0,4%, n=1) sowie T1c-Status (9,4%, n=21). Keiner der Tumore wurde als T1b klassifiziert. Karzinome mit einem T4-Status (Infiltration des Truncus coeliacus, der A. mesenterica superior und/oder A. hepatica communis) wurden aufgrund einer geringen Fallzahl (n=4) von den Analysen ausgeschlossen. Von zwei der 226 in die Analyse eingeschlossenen Patient:innen, konnte die Tumorausdehnung nicht eruiert werden.

Tabelle 2: Zusammenhang klinisch-pathologischer Variablen mit der Tumorgöße und -ausdehnung
¹Berechnung des p-Wertes mittels Chi-Quadrat Test nach Pearson / Exaktem Test nach Fisher

Variable 1	Gruppierung 1	Variable 2	Gruppierung 2	p-Wert ¹
T-Status	T1/T2/T3	G	G1+G2/G3+G4	0,002
		L	L0/L1	0,034
		R	R0/R1	0,029
		CA19-9	</>27U/ml	0,041

In der Untersuchung der Korrelation des T-Status mit anderen klinisch-pathologischen Merkmalen konnte ein signifikanter Zusammenhang mit der Lymphgefäßinfiltration (L) und dem Resektionsstatus (R) beobachtet werden (siehe Tab.2). Hinsichtlich der ebenfalls signifikanten Korrelationen mit dem Grading und CA19-9 wird auf die gleichnamigen Kapitel verwiesen (Kapitel 4.6 und 4.11).

Bei Betrachtung der Kreuztabelle (siehe Tab.a.10 im Anhang) fällt auf, dass mit steigender Tumorgöße der Anteil der Patient:innen ohne Lymphgefäßinfiltration (L0) abnimmt. Während 50,0% der Patient:innen mit einem T1-Status keine Lymphgefäßinfiltration zeigten, belief sich dieser Anteil bei Patient:innen mit einem T3-Status auf lediglich 22,9%. Entsprechend nimmt der Anteil der Patient:innen mit einer Infiltration der Lymphgefäße (L1) mit steigender Tumorgöße zu. So waren 50,0% der Patient:innen mit einem T1-Status von einer Lymphgefäßinfiltration betroffen, während bei 77,1% der Patient:innen mit einem T3-Status ein lymphgefäßinfiltrierendes Karzinom diagnostiziert wurde (Chi-Quadrat nach Pearson 6,762; df 2; p=0,034; Cramer-V 0,174). Für den signifikanten Zusammenhang der lokalen Tumorausbreitung und des Resektionsstatus ist festzuhalten, dass bei 81,8 % der Patient:innen mit einem T1-Status eine Resektion im Gesunden (R0) durchgeführt werden konnte. Der Anteil der Patient:innen mit einer R0-Resektion nimmt jedoch mit zunehmender Tumorgöße ab. Demnach war nur noch bei 63,5% der Patient:innen mit einem T3-Status eine Resektion im Gesunden (R0) histologisch zu diagnostizieren. (Chi-Quadrat nach Pearson 7,101; df 2; p=0,029; Cramer-V 0,178; siehe Tab.a.11 im Anhang).

Das längste mediane Überleben zeigten Patient:innen mit einem T1-Status mit 19,27 Monaten, gefolgt von T2- und T3-Status (15,23 und 13,20 Monate). Wie erwartet würde sich somit mit zunehmender TumorgroÙe das Überleben verschlechtern. Im Log-Rank-Test konnte jedoch mit einem p-Wert von 0,225 kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens zwischen den Gruppen dargestellt werden (Log Rank (Mantel-Cox) Chi-Quadrat 2,985; df 2; p=0,225; siehe Abb.7).

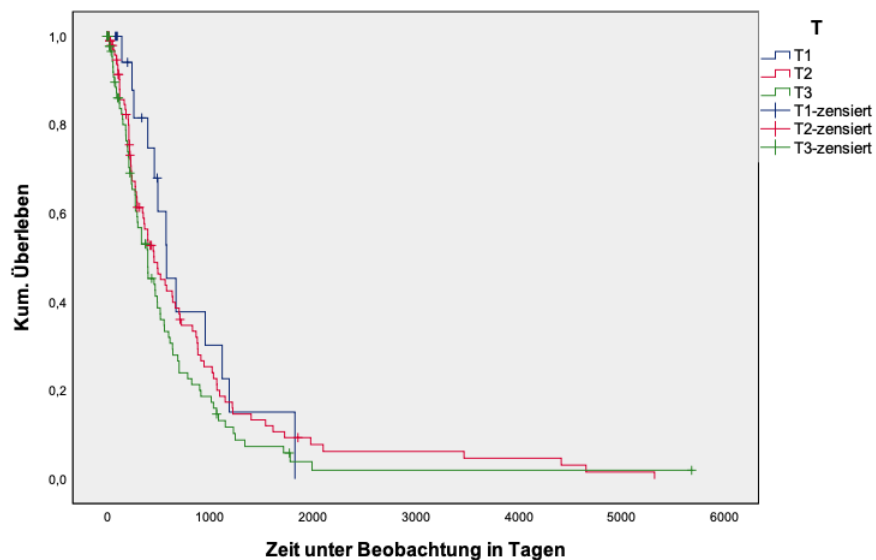


Abbildung 7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom T-Status

4.3 Regionale Lymphknoten (N-Status)

In den operativ entfernten Präparaten zeigte die überwiegende Anzahl der Tumore (47,8%, n=107) eine bis drei Metastasen (N1) in regionären Lymphknoten. Vier oder mehr regionäre Lymphknotenmetastasen (N2) zeigten 23,7% (n=53), während bei 28,6% (n=64) der Patient:innen keine Lymphknotenmetastasen (N0) diagnostiziert wurden.

Von den 226 erfassten Patient:innen konnten bei 224 retrospektiv Daten bezüglich des Lymphknotenstatus erhoben werden.

Tabelle 3: Zusammenhang klinisch-pathologische Variablen mit der Lymphknotenmetastasierung
¹Berechnung des p-Wertes mittels Chi-Quadrat Test nach Pearson / Exaktem Test nach Fisher

Variable 1	Gruppierung 1	Variable 2	Gruppierung 2	p-Wert ¹
N-Status	N0/N1/N2	V	V0/V1	0,010
		Pn	Pn0/Pn1	< 0,0001
		R	R0/R1	< 0,0001

Ob eine mögliche Korrelation zwischen verschiedenen pathologischen und klinischen Variablen und der lymphogenen Metastasierung besteht, wurde im Folgenden untersucht. Es konnten signifikante Zusammenhänge des Lymphknotenstatus (N) mit der Blutgefäßinvasion (V), Perineuralscheideninvasion (Pn) sowie des Resektionsstatus (R) ermittelt werden (siehe Tab.3).

Wie man Tabelle a.12 im Anhang entnehmen kann, steigt mit der Anzahl der Lymphknotenmetastasen der Anteil der Patient:innen mit einer Blutgefäßinfiltration (V1). Während lediglich 21,9% der Patient:innen ohne Lymphknotenmetastasen (N0) einen blutgefäßinfiltrierenden Tumor (V1) präsentierten, waren es bei Patient:innen mit einem Nodalstadium N1 29,0% und N2 47,2%. Entsprechend sinkt mit zunehmender Anzahl der Lymphknotenmetastasen der Anteil der Patient:innen ohne eine Blutgefäßinfiltration (V0). 78,1% der Patient:innen ohne Lymphknotenmetastasen (N0) hatten zum Zeitpunkt der Diagnose keine Infiltration der Blutgefäße (V0), während der Anteil bei Patient:innen mit vier oder mehr Metastasen der Lymphknoten (N2) nur noch 52,8% betrug (Chi-Quadrat nach Pearson 9,129; df 2; $p=0,010$; Cramer-V 0,202).

Desweiteren konnte eine hochsignifikante Korrelation zwischen Lymphknotenmetastasen (N) und dem Vorhandensein von Perineuralscheideninvasionen (Pn) beschrieben werden (siehe Tab.3). Die Korrelation wird dadurch erklärt, dass der Anteil an Patient:innen ohne Infiltration der Perineuralscheiden (Pn0) mit Zunahme der Lymphknotenmetastasen abnimmt. Während bei 54,2% der Patient:innen ohne Infiltration der Perineuralscheide (Pn0) ein Nodalstadium N0 diagnostiziert wurde, betrug der Anteil der Pn0-Patient:innen mit vier oder mehr Metastasen der Lymphknoten (N2) nur 16,9%. Gleichzeitig zeigten Patient:innen mit einer perineuralen Invasion (Pn1) mit $n=89$ (54,3%) am häufigsten ein bis drei Lymphknotenmetastasen (N1) zum Zeitpunkt der Diagnose (Chi-Quadrat nach Pearson 25,714; df 2; $p<0,0001$; Cramer-V 0,340; siehe Tab.a.13 im Anhang).

Auch der Zusammenhang der Lymphknoteninfiltration (N) mit dem Resektionsstatus (R) erwies sich als hochsignifikant. Die Annahme, dass mit steigender Anzahl infiltrierter Lymphknoten der Anteil von Patient:innen mit einer Resektion im Gesunden (R0) sinkt, konnte bestätigt werden. Während bei 90,6% der Patient:innen ohne Lymphknotenmetastasen (N0) das therapeutische Ziel einer R0-Resektion erreicht wurde, waren es im Nodalstatus N1 nur noch 68,9%, gefolgt vom Nodalstatus N2 mit 58,5%. Zugleich steigt mit zunehmender Anzahl befallener Lymphknoten der Anteil der Patient:innen mit einer R1-Resektion. Bei 9,4% der Patient:innen ohne Lymphknotenmetastasen (N0) lag ein mikroskopischer Resttumor (R1) vor, wohingegen

der Anteil bei Patient:innen mit einem Nodalstatus N2 41,5% betrug. (Chi-Quadrat nach Pearson 16,516; df 2; $p < 0,0001$; Cramer-V 0,272; siehe Tab.a.14 im Anhang).

Basierend auf der Annahme, dass die Anzahl der befallenen Lymphknoten mit dem Überleben korreliert, wurde dieser Zusammenhang mittels Kaplan-Meier-Analyse untersucht. Das Überleben der Patient:innen im Nodalstatus N2 fällt mit 9,83 Monaten hochsignifikant niedriger aus als bei Patient:innen mit einem N0- oder N1-Status (23,33 und 13,23 Monate). Demnach nimmt mit steigender Anzahl der befallenen Lymphknoten die Überlebenschance signifikant ab (Log Rank (Mantel-Cox) Chi-Quadrat 8,399; df 2; $p = 0,015$; siehe Abb.8).

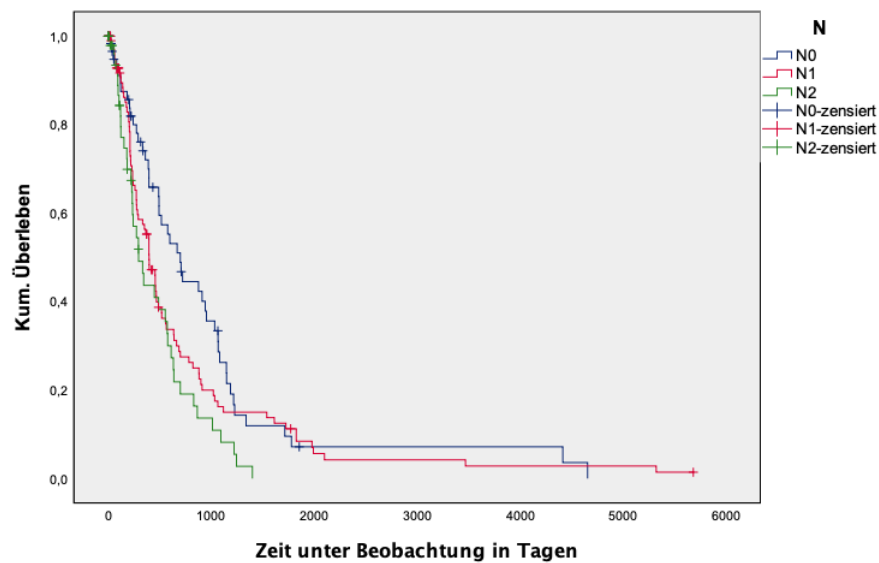


Abbildung 8: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Lymphknotenmetastasierung

4.4 Fernmetastasen (M-Status)

Der Großteil der untersuchten Patient:innen ($n = 208$, 92,4%) zeigte keine Fernmetastasen (M0) zum Zeitpunkt der Diagnose. Lediglich 17 Patient:innen (7,6%) wiesen synchrone Fernmetastasen (M1) auf.

Am häufigsten zeigten sich im Studienkollektiv Metastasen in der Leber ($n = 13$) gefolgt von Peritoneum ($n = 5$) und Lunge ($n = 2$).

Tabelle 4: Zusammenhang klinisch-pathologischer Variablen mit der Fernmetastasierung
1Berechnung des p-Wertes mittels Chi-Quadrat Test nach Pearson / Exaktem Test nach Fisher

Variable 1	Gruppierung 1	Variable 2	Gruppierung 2	p-Wert ¹
M-Status	M0/M1	Pn	Pn0/Pn1	0,013
		R	R0/R1	0,032

Bei der Untersuchung der Korrelation von Fernmetastasen (M) und anderen relevanten Variablen konnte ein signifikanter Zusammenhang mit der Perineuralscheideninfiltration (Pn) sowie dem Resektionsstatus (R) nachgewiesen werden (siehe Tab.4).

Bei Betrachtung der Korrelation mit dem Pn-Status fiel auf, dass alle Patient:innen mit Fernmetastasierung auch eine perineurale Invasion zeigten (Exakter Test nach Fisher 5,786; df 1; $p=0,013$; Cramer-V 0,161; siehe Tab.a.15 im Anhang).

Für den signifikanten Zusammenhang der Fernmetastasierung und des Resektionsstatus ist festzuhalten, dass bei Patient:innen mit Fernmetastasen mit 53,3% häufiger ein mikroskopischer Residualtumor (R1) zu diagnostizieren war als eine Resektion im Gesunden (R0) (46,7%) (Exakter Test nach Fisher 5,462; df 1; $p=0,032$; Cramer-V 0,157; siehe Tab.a.16 im Anhang).

Wie zu erwarten war, überlebten Patient:innen mit Fernmetastasen mit einem medianen Überleben von 8,07 Monaten hochsignifikant kürzer als Patient:innen ohne Fernmetastasen. Bei ihnen konnte ein medianes Überleben von 15,57 Monaten beobachtet werden (Log Rank (Mantel-Cox) Chi-Quadrat 8,195; df 1; $p=0,004$; siehe Abb.9).

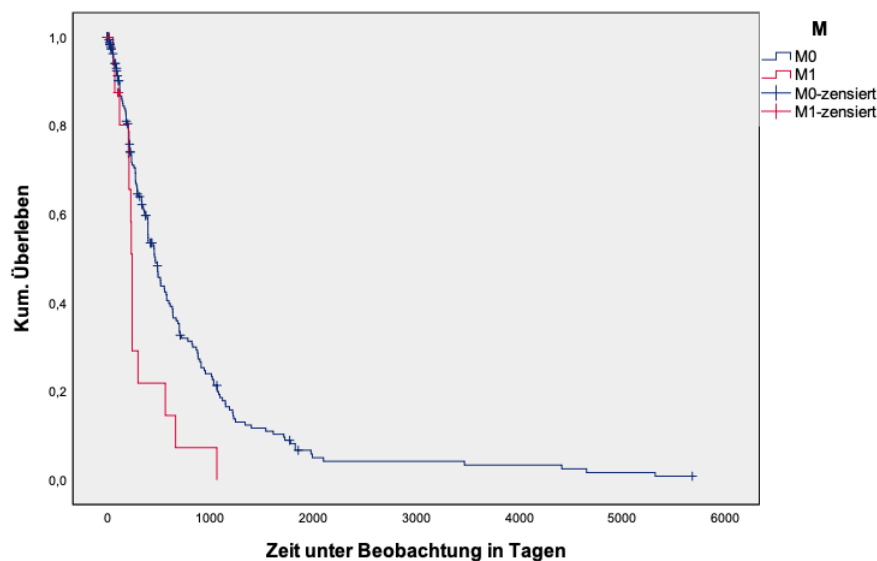


Abbildung 9: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Fernmetastasierung

4.5 Tumorstadium (UICC-Stadium)

Das UICC-Stadium zeigte folgende Verteilung:

Überwiegend waren das Stadium UICC IIB mit 44,2% (n=100) sowie UICC III mit 20,4% (n=46) vertreten. UICC IA wird mit 4,0% (n=9) und UICC IB mit 14,2% (n=32)

repräsentiert. Zum UICC-Stadium IIA zählen 22 Patient:innen. Dies entspricht 9,7% des Gesamtkollektivs. Bei 7,5% (n=17) wurde zum Diagnosezeitpunkt ein UICC-Stadium IV erhoben.

Tabelle 5: Zusammenhang klinisch-pathologischer Variablen mit dem UICC-Stadium
¹Berechnung des p-Wertes mittels Chi-Quadrat Test nach Pearson / Exaktem Test nach Fisher

Variable 1	Gruppierung 1	Variable 2	Gruppierung 2	p-Wert ¹
UICC	IA/IB/IIA/IIB/III/ IV	L	L0/L1	< 0,0001
		V	V0/V1	0,016
		Pn	Pn0/Pn1	< 0,0001
		R	R0/R1	0,001

Da sich, wie oben in der Einleitung beschrieben (siehe Kapitel 1.1.6.1), das UICC-Stadium aus dem T-, N- und M-Status ableitet, wurde die Korrelation von UICC mit diesen Variablen im Folgenden nicht getestet.

Hochsignifikante Zusammenhänge konnten in Bezug auf UICC für Lymphgefäßinvasionen (L-Status), Blutgefäßinvasionen (V-Status), Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status) und dem Resektionsstatus (R-Status) nachgewiesen werden (siehe Tab.5).

Anhand der Tabellen a.17, a.18 und a.19 im Anhang lassen sich vergleichbare Verläufe für die Zusammenhänge der drei Variablen mit dem Tumorstadium feststellen. Mit steigendem UICC-Stadium nimmt sowohl der Anteil der Patient:innen mit einer Invasion der Lymph (L)- und Blutgefäße (V), als auch mit einer Perineuralscheideninfiltration (Pn), tendenziell zu. Folglich nimmt der Anteil der Patient:innen ohne Infiltration der Lymph- und Blutgefäße sowie von Perineuralscheiden ab. Beispielsweise zeigen 22,2% der Patient:innen mit einem UICC-Stadium IA eine Infiltration der Lymphgefäße (L1), während bei 89,1% der Patient:innen mit einem UICC-Stadium III Lymphgefäßinvasionen diagnostiziert wurde. (Exakter Test nach Fisher 27,181; df 5; $p < 0,0001$; Cramer-V 0,351). Lediglich 11,1% der Patient:innen mit einem UICC-Stadium IA wiesen Blutgefäßinvasionen auf (V1), wobei bei 53,3% der Patient:innen mit einem UICC-Stadium IV Blutgefäßinvasionen nachgewiesen werden konnten (Exakter Test nach Fisher 13,874; df 5; $p = 0,014$; Cramer-V 0,253).

Wie aus Tabelle a.19 im Anhang zu entnehmen ist, zeigte sich auch bei der Korrelation des Tumorstadiums mit der perineuralen Invasion ein ähnlicher Verlauf (Exakter Test nach Fisher 29,658; df 5; $p < 0,0001$; Cramer-V 0,370).

In Bezug auf den Resektionsstatus konnte gezeigt werden, dass Tumoren eines niedrigeren Tumorstadiums signifikant häufiger im Gesunden (R0) reseziert werden

konnten und der Anteil an R1-Resektionen in höheren Tumorstadien zunimmt (Exakter Test nach Fisher 23,263; df 5; $p < 0,001$; Cramer-V 0,313; siehe Tab.a.20 im Anhang). Die Annahme, dass Patient:innen in einem höheren Tumorstadium signifikant kürzer leben, konnte mittels der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse bestätigt werden. So hatten Patient:innen mit einem Tumorstadium UICC IA ein medianes Überleben von 22,33 Monaten, während Patient:innen in der Kohorte UICC IV im Median 8,07 Monate überlebten (Log Rank (Mantel-Cox) Chi-Quadrat 15,069; df 5; $p = 0,010$; siehe Abb.10).

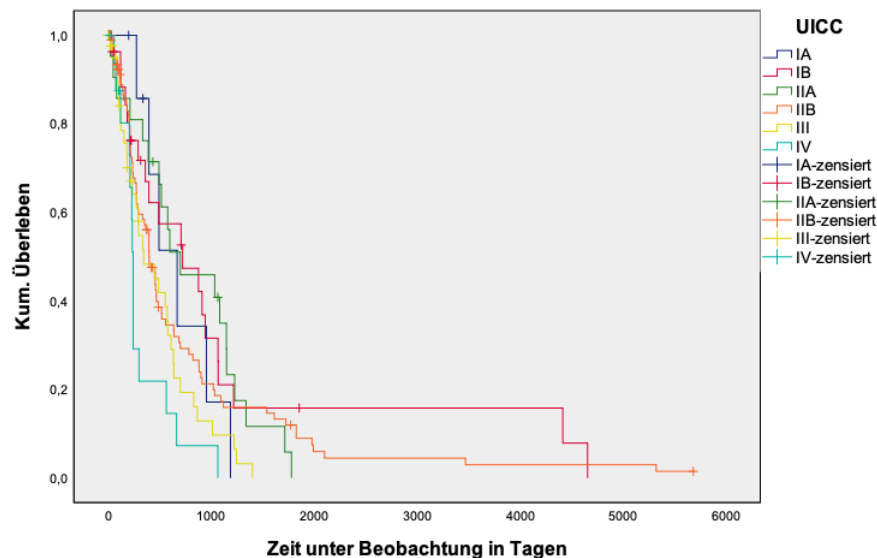


Abbildung 10: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

4.6 Grading

Innerhalb des Studienkollektivs war das Grading wie folgt verteilt:

3,5% der Tumoren ($n=8$) zeigten eine gute Differenzierung (G1). Bei 75 Patient:innen (33,2%) fand man ein mäßig differenziertes Karzinom (G2) gefolgt von 140 Patient:innen (61,9%) mit einem schlecht differenzierten Karzinom (G3). Drei Patient:innen (1,3%) hatten ein undifferenziertes Karzinom (G4).

Tabelle 6: Zusammenhang klinisch-pathologischer Variablen mit dem Grading
¹Berechnung des p-Wertes mittels Chi-Quadrat Test nach Pearson / Exaktem Test nach Fisher

Variable 1	Gruppierung 1	Variable 2	Gruppierung 2	p-Wert ¹
Grading	G1+G2/G3+G4	T	T1/T2/T3	0,002
		L	L0/L1	0,010
		V	V0/V1	0,004
		CA19-9	</>27U/ml	0,015

Bei Betrachtung der Korrelationen des Gradings mit den übrigen klinisch-pathologischen Parametern konnten signifikante Zusammenhänge mit der lokalen Tumorausbreitung (T), der Lymph (L)- und Blutgefäßinvasion (V) sowie dem Tumormarker CA19-9 beobachtet werden (Tab.6). Die Korrelation mit CA19-9 wird an entsprechender Stelle (siehe Kapitel 4.11) beschrieben.

Es fällt auf, dass mit steigendem Grading der Anteil der Patient:innen mit einem T1-Tumor sinkt, wohingegen der Anteil der Patient:innen mit einem T3-Tumor steigt. Der Anteil der G3- und G4-Tumoren steigt signifikant mit der Tumorgroße. So belief sich der Anteil bei Patient:innen mit einem T1-Tumor auf 5,6%, während er bei T3-Tumoren 50,7% ausmachte (Chi-Quadrat nach Pearson 12,686; df 2; $p=0,002$; Cramer-V 0,238; siehe Tab.a.21 im Anhang).

Der Anteil der Patient:innen ohne Lymphgefäßinfiltration war bei gut und mäßig differenzierten Karzinomen (G1 und G2) höher (40,2%) als bei Patient:innen mit einem Grading G3 und G4 (23,90%). Dementsprechend zeigten Patient:innen mit einem schlecht differenzierten oder undifferenzierten Karzinom (G3 + G4) mit 76,1% signifikant häufiger ein lymphgefäßinfiltrierendes Karzinom (L1). Der Zusammenhang des Gradings mit dem L-Status war ebenfalls statistisch signifikant (Chi-Quadrat nach Pearson 6,588; df 1; $p=0,010$; Cramer-V 0,171; siehe Tab.a.22 im Anhang).

Außerdem steigt mit höherem Grading der Anteil der Karzinome mit einer Blutgefäßinfiltration (V1) signifikant. G3/G4-Karzinome zeigten mit 38,0% häufiger Blutgefäßinfiltrationen als G1/G2 Tumoren mit 19,5% (Chi-Quadrat nach Pearson 8,295; df 1; $p=0,004$; Cramer-V 0,192; siehe Tab.a.23 im Anhang).

In der Überlebensanalyse zeigte sich, dass das Grading kein Einflussfaktor für das Gesamtüberleben darstellte (Log Rank (Mantel-Cox) Chi-Quadrat 0,830; df 1; $p=0,362$). Demnach konnte die Hypothese, dass Patient:innen mit einem schlecht differenzierteren Karzinom signifikant kürzer leben, nicht bestätigt werden. Das mediane Gesamtüberleben der Patient:innen mit einem gut oder mäßig differenzierten Karzinom (G1 und G2) war 15,57 Monaten im Vergleich zu 13,24 Monaten bei Patient:innen mit einem Grading G3 und G4 (siehe Abb.11).

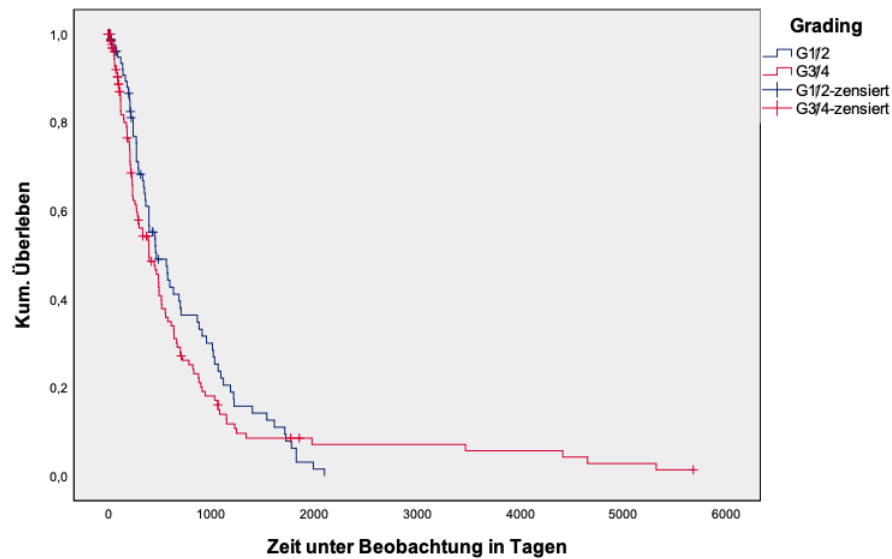


Abbildung 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Grading

4.7 Lymphgefäßinvasion (L-Status)

Von 226 der erfassten Patient:innen konnte zum Diagnosezeitpunkt bei 157 (70,1%) eine Infiltration der Lymphgefäße festgestellt werden. Dementsprechend zeigten 29,9% (n=67) keine Lymphgefäßinfiltration. Bei zwei Patient:innen konnten keine Informationen über den L-Status erhoben werden.

Tabelle 7: Zusammenhang klinisch-pathologischer Variablen und Lymphgefäßinvasion
¹Berechnung des p-Wertes mittels Chi-Quadrat Test nach Pearson / Exaktem Test nach Fisher

Variable 1	Gruppierung 1	Variable 2	Gruppierung 2	p-Wert ¹
L-Status	L0/L1	T	T1/T2/T3	0,034
		UICC	IA/IB/IIA/IIB/III/IV	< 0,0001
		Grading	G1+G2/G3+G4	0,010
		V	V0/V1	< 0,0001
		Pn	Pn0/Pn1	0,002

In Tabelle 7 sind die signifikant mit dem L-Status korrelierenden Variablen aufgezeigt. Der Zusammenhang mit dem T-Status, dem UICC-Stadium und dem Grading, wird im jeweiligen Kapitel erläutert (siehe Kapitel 4.2, 4.5 und 4.6).

Der Tabelle a.24 im Anhang ist zu entnehmen, dass eine signifikante Korrelation zwischen der Lymphgefäßinvasion (L) und einer Blutgefäßinfiltration (V) besteht, denn Karzinome mit Lymphgefäßinvasionen haben häufiger auch Blutgefäßinfiltrationen (p<0,0001). Eine histologisch gesicherte Lymphgefäßinvasion (L1) wurde bei 38,9% der

Karzinome, die zusätzlich eine Blutgefäßinvasion (V1) hatten diagnostiziert, während nur 13,4% der Patient:innen ohne Lymphgefäßinfiltration (L0) eine Blutgefäßinfiltration (V1) zeigten (Chi-Quadrat nach Pearson 14,125; df 1; $p < 0,0001$; Cramer-V 0,251).

Weiterhin korreliert das Auftreten von Lymphgefäßinvasionen und Perineuralscheideninfiltrationen miteinander. Mit einer relativen Häufigkeit von 79,5% hatten Patient:innen mit einer Lymphgefäßinfiltration (L1) häufiger auch eine Perineuralscheideninfiltration (Pn1). Dementsprechend zeigten nur 20,5% der Patient:innen mit einem L1-Status keine perineurale Infiltration (Pn0) (Chi-Quadrat nach Pearson 9,430; df 1 $p = 0,002$; Cramer-V 0,206; siehe Anhang Tab.a.25).

In der Berechnung nach Long-Rank und der grafischen Darstellung nach Kaplan-Meier konnte kein signifikanter Einfluss des L-Status auf das Gesamtüberleben beobachtet werden. Das mediane Gesamtüberleben der Patient:innen ohne Lymphgefäßinvasionen (L0) betrug 17,27 Monate im Vergleich zu 13,27 Monaten bei Patient:innen mit Lymphgefäßinvasionen (L1).

(Log Rank (Mantel-Cox) Chi-Quadrat 1,198; df 1; $p = 0,274$), siehe Abb.12).

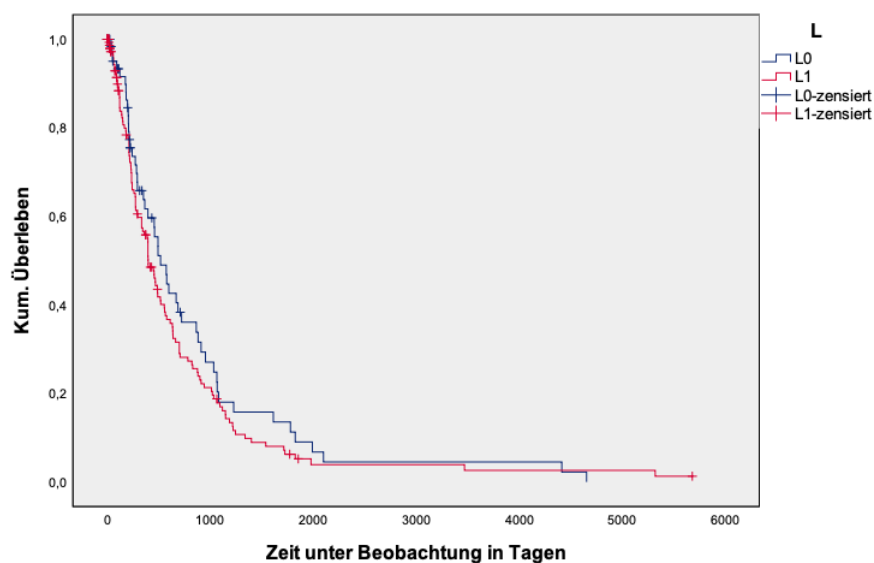


Abbildung 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Lymphgefäßinfiltration

4.8 Blutgefäßinfiltration (V-Status)

Mit 68,8% ($n = 154$) zeigten die meisten Karzinome keine Blutgefäßinfiltration (V0), wohingegen bei 70 Patient:innen (31,3%) eine Infiltration der Blutgefäße festgestellt wurde (V1). Bei zwei der eingeschlossenen Personen konnte keine Information bezüglich der Blutgefäßinfiltration erhoben werden.

Tabelle 8: Zusammenhang klinisch-pathologischer Variablen mit der Blutgefäßinfiltration
¹Berechnung des p-Wertes mittels Chi-Quadrat Test nach Pearson / Exaktem Test nach Fisher

Variable 1	Gruppierung 1	Variable 2	Gruppierung 2	p-Wert ¹
V-Status	V1/V0	N	N0/N1	0,010
		UICC	IA/IB/IIA/IIB/III/IV	0,016
		Grading	G1+G2/G3+G4	0,004
		L	L0/L1	< 0,0001

In den vorangegangenen und folgenden Analysen wurde die Verteilung des V-Status in Abhängigkeit anderer klinischer und pathologischer Daten betrachtet. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Blutgefäßinvasion sowie dem N-Status und dem UICC-Stadium beschrieben werden (siehe Tab.8). Auch korrelierte eine Infiltration der Blutgefäße signifikant mit dem Grading und der Lymphgefäßinfiltration (L). Die zugehörigen Kreuztabellen und grafischen Häufigkeitsverteilungen sind im Anhang (siehe Kapitel a.6.2, a.6.4, a.6.5 und a.6.6) einzusehen.

Die Annahme, dass Patient:innen mit Karzinomen, die Blutgefäßinvasionen aufweisen, signifikant kürzer leben, konnte bestätigt werden. Das mediane Überleben der Patient:innen mit einer Blutgefäßinfiltration (V1) ist mit 13,00 Monaten signifikant niedriger als bei Patient:innen ohne Blutgefäßinfiltration (V0) mit 16,43 Monaten (Log Rank (Mantel-Cox) Chi-Quadrat 7,593; df 1; p=0,006; siehe Abb.13).

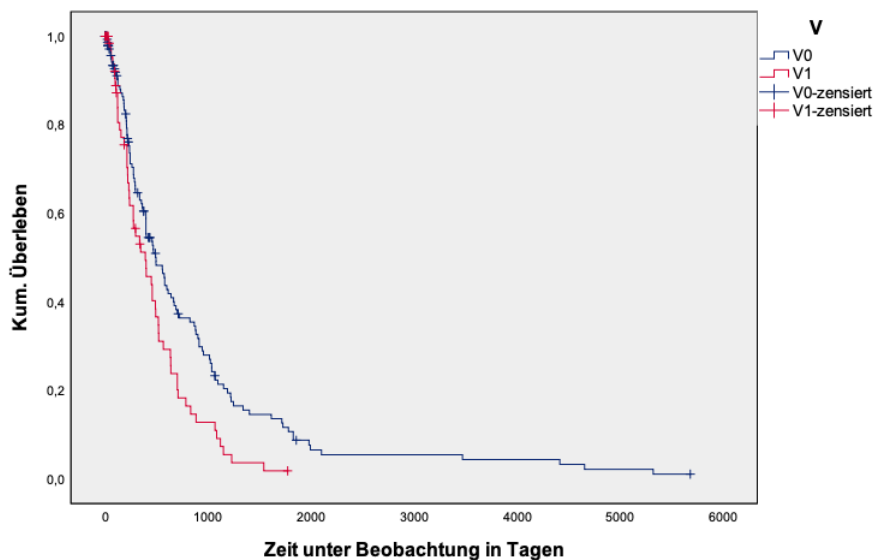


Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Blutgefäßinfiltration

4.9 Perineurale Invasion (Pn-Status)

Die Mehrheit der Karzinome (n=164, 73,5%) zeigte zum Zeitpunkt der Diagnose Perineuralscheideninfiltrationen. Bei 59 Personen (26,5%) konnte histologisch keine Perineuralscheideninfiltration nachgewiesen werden.

Tabelle 9: Zusammenhang klinisch-pathologischer Variablen mit der perineuralen Infiltration
¹Berechnung des p-Wertes mittels Chi-Quadrat Test nach Pearson / Exaktem Test nach Fisher

Variable 1	Gruppierung 1	Variable 2	Gruppierung 2	p- Wert ¹
Pn-Status	Pn0/Pn1	N	N0/N1	< 0,0001
		UICC	IA/IB/IIA/IIB/III/IV	< 0,0001
		L	L0/L1	0,002
		R	R0/R1	0,001

Wie bereits oben beschrieben korreliert die perineurale Invasion hochsignifikant mit der Lymphknotenmetastasierung (N), dem UICC-Stadium sowie der Lymphgefäßinvasion (L) (siehe Kapitel 4.3, 4.5 und 4.7).

Auch der Zusammenhang der perineuralen Invasion (Pn) und des Resektionsrandes (R) stellte sich mit einem p-Wert von 0,001 als hochsignifikant dar (siehe Tab.9).

Der Anteil der Patient:innen ohne Perineuralscheideninfiltration (Pn0) ist in der Kohorte der R0-Resektionen höher (89,8%) als der mit einer perineuralen Infiltration (66,5%). Demnach ist der Anteil ohne perineurale Infiltration mit 10,2% bei Patient:innen mit einem mikroskopischen Residualtumor (R1) geringer als in der Kohorte mit einer Perineuralscheideninfiltration (Pn1) (33,5%) (Chi-Quadrat nach Pearson 11,922; df 1; p=0,001; Cramer-V 0,231; siehe Tab.a.26 im Anhang).

Die Hypothese, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten bezüglich des medianen Überlebens besteht, konnte bestätigt werden. Somit zeigte sich bei der Berechnung der medianen Überlebenszeit in Abhängigkeit von der perineuralen Infiltration ein signifikanter Überlebensvorteil der Patient:innen ohne Infiltration von Perineuralscheiden (Pn0). Die Patient:innen mit einem Karzinom mit nachgewiesenen Perineuralscheideninfiltrationen (Pn1) lebten mit einer medianen Überlebenszeit von 13,27 Monaten 10 Monate kürzer als Patient:innen mit einem Pn0-Status (23,33 Monaten) (Log Rank (Mantel-Cox) Chi-Quadrat 6,062; df 1; p=0,014; siehe Abb.14).

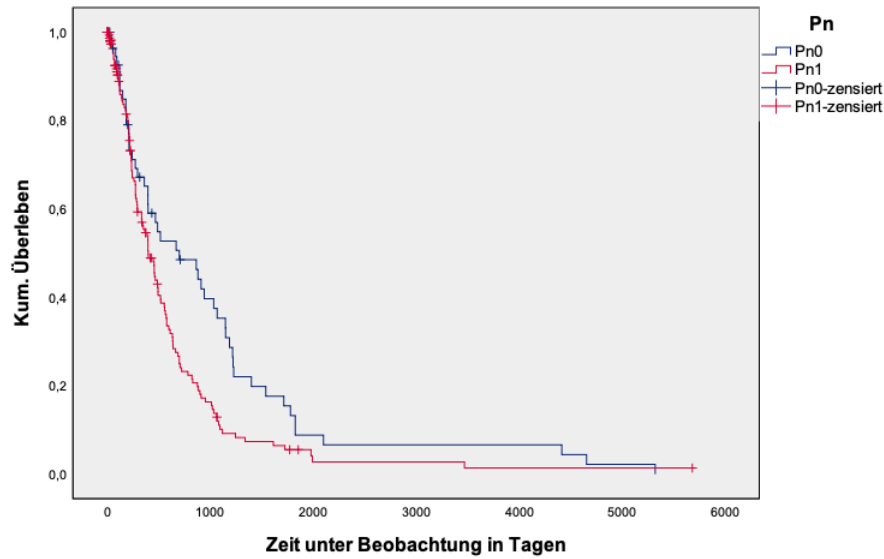


Abbildung 14: Gesamtüberleben bezogen auf den Pn-Status

4.10 Residualtumor (R-Status)

Hinsichtlich des Resektionsrandes nach chirurgischer Intervention zeigte sich folgende Verteilung im Patientenkollektiv: Bei 162 (72,6%) der 226 untersuchten Patient:innen konnte das Karzinom im Gesunden (R0) entfernt werden. Bei 27,4% (n=61) war postoperativ ein mikroskopischer Tumorrest (R1) nachweisbar. Der R-Status konnte bei drei der eingeschlossenen Patient:innen nicht eruiert werden.

Tabelle 10: Zusammenhang klinisch-pathologischer Variablen mit dem R-Status
¹Berechnung des p-Wertes mittels Chi-Quadrat Test nach Pearson / Exaktem Test nach Fisher

Variable 1	Gruppierung 1	Variable 2	Gruppierung 2	p-Wert ¹
R-Status	R0/R1	T	T1/T2/T3	0,020
		N	N0/N1	< 0,0001
		UICC	IA/IB/IIA/IIB/III/IV	< 0,0001
		Pn	Pn0/Pn1	0,001
		Thrombozyten	</> 450.000/µl	0,022

Wie bereits in den gleichnamigen Abschnitten (siehe Kapitel 4.2, 4.3, 4.5 und 4.9) beschrieben konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem R-Status sowie dem T- und N-Status, dem Tumorstadium und dem Pn-Status gezeigt werden (siehe Tab.10). Der Zusammenhang mit den Thrombozyten wird im gleichnamigen Kapitel beschrieben (siehe Kapitel 4.13).

Mit einem p-Wert von 0,003 konnte die Hypothese, dass Patient:innen mit einer Resektion im Gesunden (R0) signifikant länger leben, bestätigt werden (Log Rank (Mantel-Cox) Chi-Quadrat 8,969; df 1; p=0,003; siehe Abb.15). Das mediane Überleben bei einer R0-Resektion lag bei 16,37 Monaten im Vergleich zu 9,83 Monaten bei einer R1-Resektion.

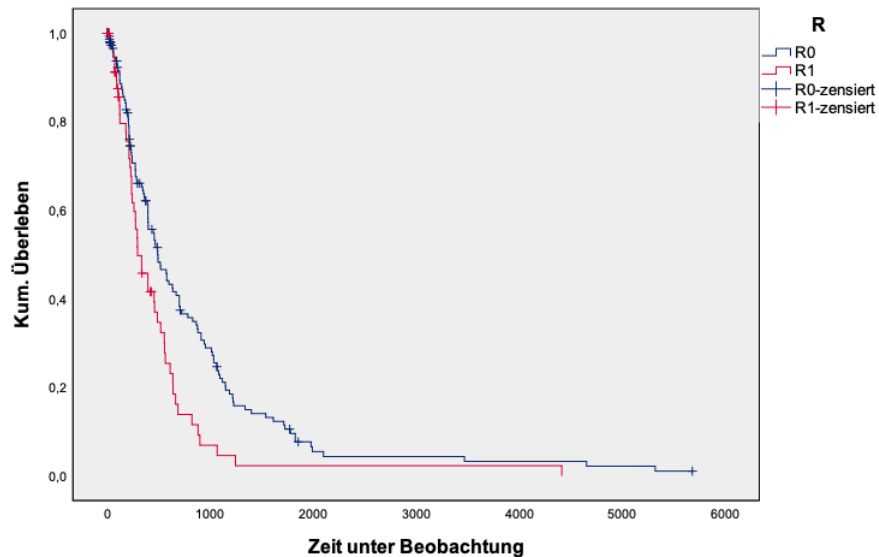


Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom R-Status

4.11 CA19-9 (Carbohydrate-Antigen 19-9)

Der Tumormarker CA19-9 wurde präoperativ aus dem Patient:innenblut bestimmt. Er dient sowohl zur Beurteilung der Prognose als auch zur Überwachung der Erkrankung im Verlauf. Der Marker lag im Mittel bei $1.054,74 \pm 2.542,78$ U/ml mit einem Minimum bei 0,60 U/ml sowie einem Maximum bei 22.367,00 U/ml. CA19-9 war in 19,5% der erhobenen Fälle (n=30) normwertig (< 27,0 U/ml) und in 80,5% (n=124) pathologisch (> 27,0 U/ml). Bei 71 der 226 eingeschlossenen Patient:innen fehlten die Angaben zu diesem Laborwert.

Tabelle 11: Zusammenhang klinisch-pathologischer Variablen mit CA 19-9
¹Bestimmung des p-Wertes mittels Chi-Quadrat Test nach Pearson / Exakter Test nach Fisher

Variable 1	Gruppierung 1	Variable 2	Gruppierung 2	p-Wert ¹
CA19-9	</>27U/ml	T	T1/T2/T3	0,014
		G	G1+G2/G3+G4	0,015

Bei den untersuchten Personen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumormarker CA19-9 und dem Tumorstadium (T) sowie dem Grading sowie (siehe Tab.11).

Der Tabelle a.27 und Abbildung a.18 im Anhang ist zu entnehmen, dass Patient:innen mit einem erhöhten Tumormarker eine größere Tumorausdehnung aufwiesen im Vergleich zu Patient:innen mit einem CA19-9-Wert im Normbereich. Während der Anteil der Patient:innen mit erhöhtem CA19-9-Wert in der Kohorte mit T1-Tumoren bei 8,9% liegt, machte er in der Gruppe der T3-Tumoren 50,4% aus (Exakter Test nach Fisher 8,407; df 2; $p=0,014$; Camer-V 0,236).

Wie aus der Tabelle a.28 im Anhang zu entnehmen ist, steigt der Anteil der Patient:innen mit einem erhöhten Tumormarker signifikant mit der Zunahme des Gradings an. So zeigten 29,8% der Patient:innen mit einem pathologischen CA19-9 (> 27 U/ml) ein gut oder mäßig differenziertes Karzinom (G1 und G2), während bei 70,2% der Patient:innen mit erhöhtem Tumormarker ein schlecht differenziertes oder undifferenziertes Karzinom (G3 und G4) diagnostiziert wurde. Dementsprechend sinkt der Anteil der Patient:innen mit CA19-9-Werten im Normbereich mit einem steigenden Grading (Chi-Quadrat nach Pearson 5,907; df 1; $p=0,015$; Camer-V 0,196).

Für das Gesamtüberleben ($p=0,067$) zeigte sich kein signifikanter Einfluss in der Berechnung nach Log-Rank und der grafischen Darstellung nach Kaplan-Meier für diesen Tumormarker. Jedoch lässt sich mit $p=0,067$ im Gesamtüberleben ein Trend für ein schlechteres Gesamtüberleben bei pathologischem CA19-9-Wert erkennen. Patient:innen mit Tumormarkern im Normbereich zeigten ein medianes Überleben von 28,83 Monaten, während Patient:innen mit einem elevierten CA19-9-Wert im Median nur 15,23 Monate überlebten (siehe Abb.16).

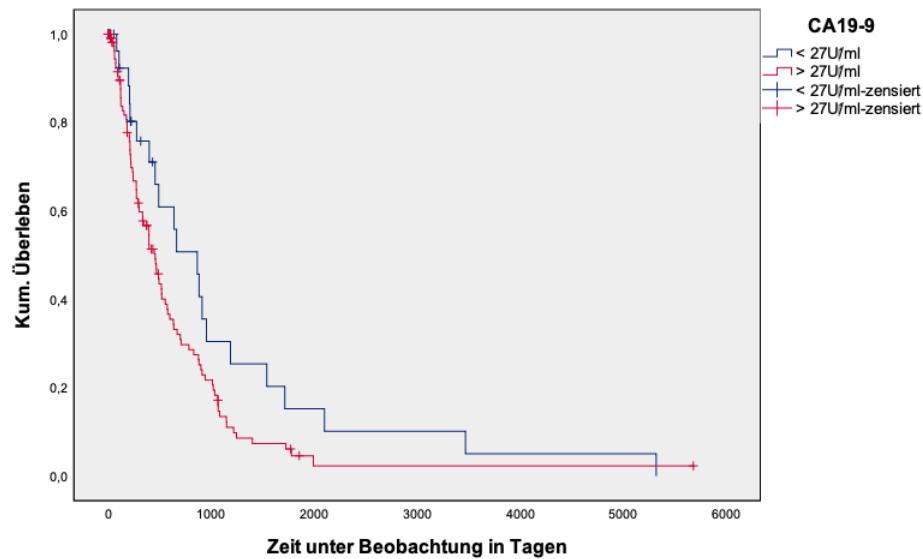


Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von CA 19-9

4.12 CEA (Carcinoembryonales Antigen)

Im Rahmen der präoperativen Aufnahme wurde der Tumormarker CEA erhoben. CEA betrug im Mittel $9,86 \pm 21,74 \mu\text{g/ml}$. Das CEA zeigte sich in 59,5% ($n=91$) der analysierten Blutproben im Normbereich ($< 4,7 \mu\text{g/l}$) und in 40,5% ($n=62$) pathologisch ($> 4,7 \mu\text{g/l}$). Bei 73 Patient:innen konnte kein präoperativer CEA-Wert erfasst werden.

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Tumormarker CEA sowie anderen klinischen und pathologischen Parametern (T-, N- und M-Status, UICC-Stadium, Grading, L-, V-, Pn- und R-Status sowie CA19-9 und Thrombozytenzahl) zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse.

Auch für den Tumormarker CEA zeigte sich für das Gesamtüberleben ($p=0,981$) kein signifikanter Einfluss in der Berechnung nach Log-Rank sowie der graphischen Darstellung (siehe Abb. 17).

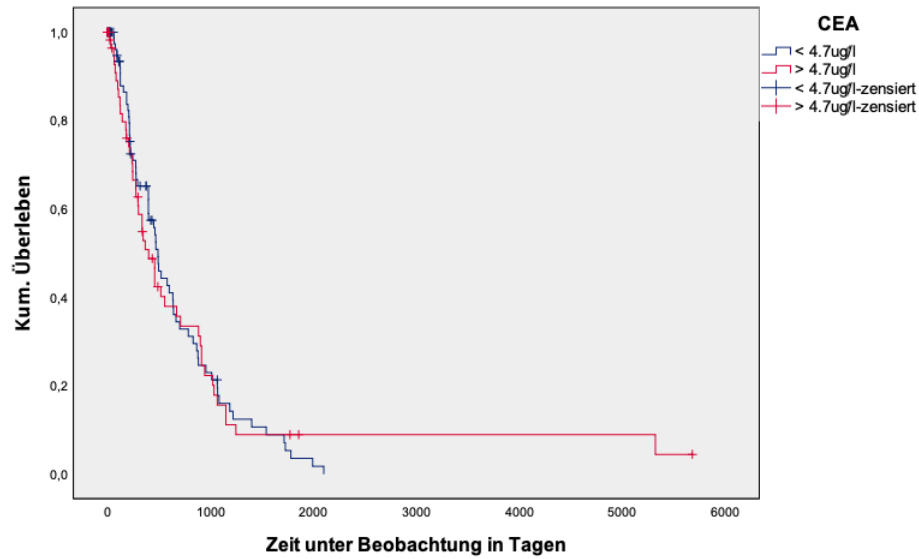


Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von CEA

4.13 Thrombozyten

Im Mittel zeigten die Patient:innen $278.761,47 \pm 96.650,87$ Thrombozyten/ μl mit einem Minimum bei 85.000 und einem Maximum bei 628.000 Thrombozyten/ μl . Bei 8 Patient:innen konnten retrospektiv keine Thrombozyten-Werte eruiert werden.

205 Personen (94,0%) zeigten in der präoperativen Blutanalyse Thrombozytenzahlen im Normbereich ($< 450.000/\mu\text{l}$). Bei 13 Personen (6,0%) wurden erhöhte Werte über 450.000 Thrombozyten/ μl eruiert. Die Patientinnen, die in die Analyse eingeschlossen wurden, hatten zum Diagnosezeitpunkt im Mittel $289.180,00 \pm 101.603,15$ Thrombozyten im Vergleich zu Männern mit $269.932,20 \pm 91.755,50$ Thrombozyten. Somit zeigten die Frauen im Mittel 19.247,80 Thrombozyten mehr als die männlichen Patienten. Der Unterschied der Thrombozytenwerte zwischen den Geschlechtern war nicht signifikant.

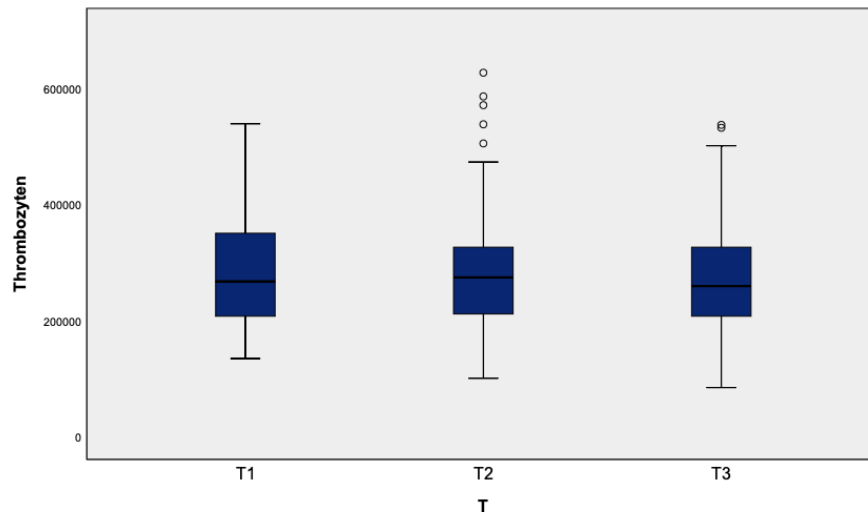


Abbildung 18: Bloxplot Thrombozyten*T-Status

Die Mediane der Thrombozyten für die unterschiedlichen T-Stadien ergeben sich wie folgt: T1-Status= 268.000, T2-Status= 275.000 und T3-Status= 260.000. Bei näherer Beobachtung fällt auf, dass der Interquartilsabstand im T2-Status (119.000) nahezu gleich ist wie im T3-Status (119.750). In keinem der drei T-Stadien liegen Ausreißer nach unten vor. Lediglich Tumore mit einem T2- und T3-Status zeigen Ausreißer nach oben. Hierbei ist festzuhalten, dass die Streuung der Ausreißer im T2-Status größer ausfällt als im T3-Status. Der höchste Wert an Thrombozyten liegt als Ausreißer innerhalb des T2-Status bei 628.000.

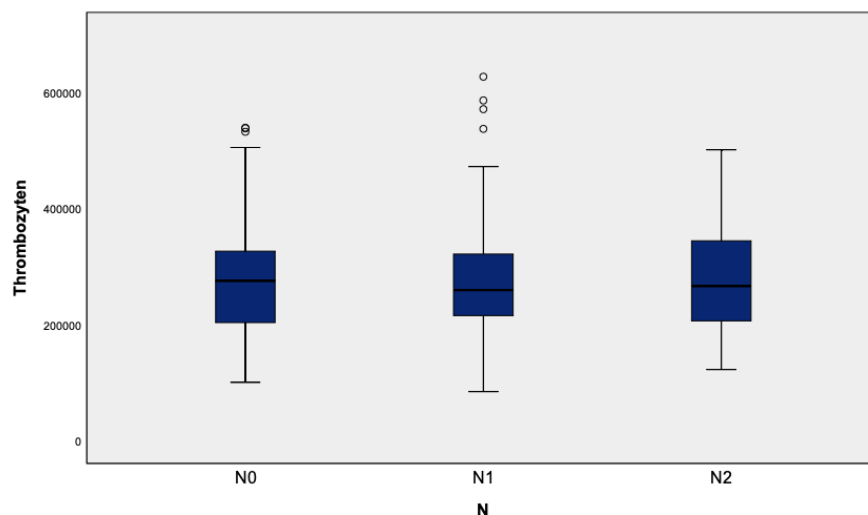


Abbildung 19: Boxplot Thrombozyten * N-Status

Bei Tumoren ohne Lymphknotenmetastasen (N0-Status) liegt der Median der Thrombozytenzahl bei 276.000, im N1-Status bei 260.000 sowie bei Tumoren im N2-Status bei 267.000. Bei Patient:innen mit 1-3 Lymphknotenmetastasen (N1-Status) liegt

das Maximum an Thrombozyten mit 628.000 über dem von Patient:innen ohne Lymphknotenmetastasen (540.000) oder ≥ 4 Metastasen der Lymphknoten (502.000).

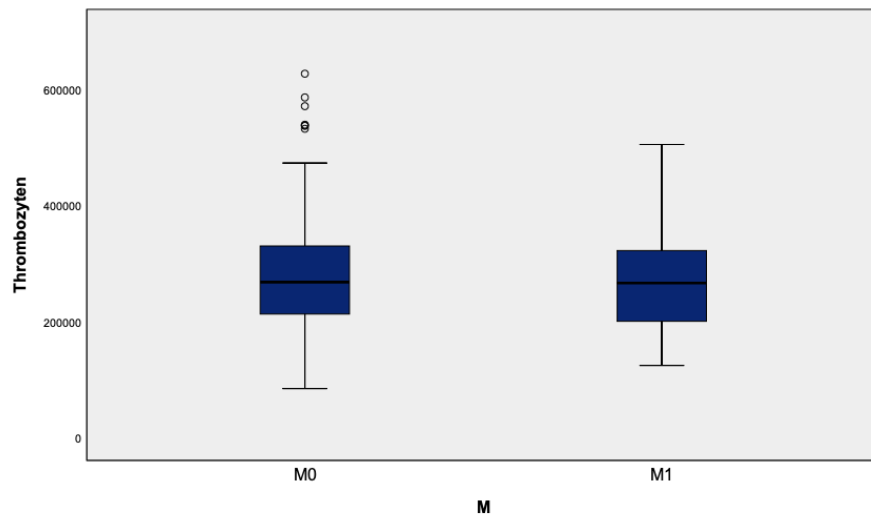


Abbildung 20: Boxplot Thrombozyten * M-Status

Die mediane Anzahl an Thrombozyten ist sowohl bei Patient:innen mit (267.000) als auch ohne (268.500) Fernmetastasierung nahezu gleich. Bei Tumoren ohne Fernmetastasen (M0-Status) liegen im Gegensatz zum M1-Status insgesamt sieben Ausreißer vor.

In der Gruppe der Patient:innen ohne Fernmetastasen liegt das Maximum an Thrombozyten (628.000) deutlich über dem Maximum der Gruppe mit Fernmetastasen (506.000).

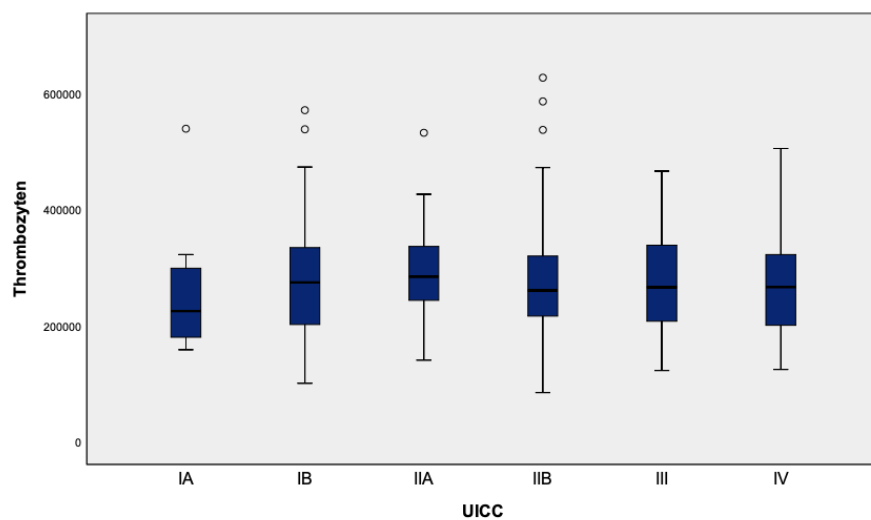


Abbildung 21: Boxplot Thrombozyten * UICC-Status

Die Mediane der Thrombozyten für die unterschiedlichen Tumorstadien ergeben sich wie folgt:

UICC IA= 225.500, UICC IB= 275.000, UICC IIA= 285.000, UICC IIB= 261.000, UICC III 266.500, UICC IV= 267.000.

Es sind vereinzelte Ausreißer in den UICC-Stadien IA, IB, IIA sowie IIB zu verzeichnen. Die höchste Thrombozytenzahl fand sich im Stadium IIB mit 628.000 Thrombozyten vor.

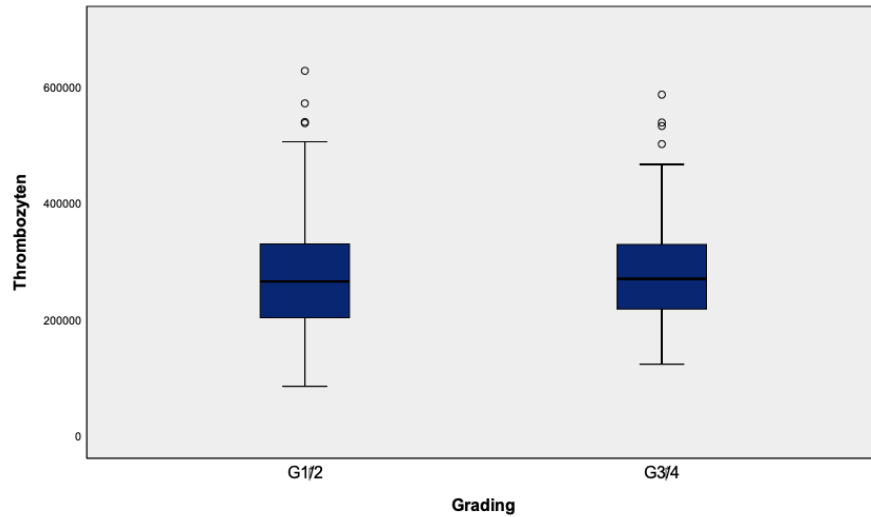


Abbildung 22: Boxplot Thrombozyten * Grading

Der mediane Thrombozytenwert bei G1/2-Tumoren (265.500) ist annähernd gleich zu G3/G4-Tumoren (270.000). Bei näherer Betrachtung fällt außerdem eine ähnliche Lage des 1. sowie 3. Quantils zwischen den beiden Gruppen auf. In beiden Gruppen lassen sich Ausreißer im Bereich von hohen Thrombozytenwerten erkennen.

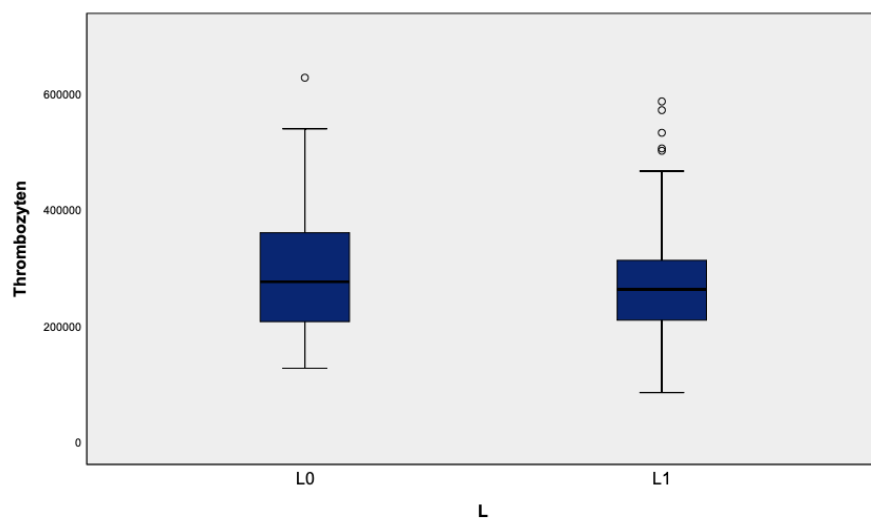


Abbildung 23: Boxplot Thrombozyten * L-Status

Bei Patient:innen ohne Lymphgefäßinvasion (L0) beträgt der Median der Thrombozytenzahl 276.000, während dieser beim Vorliegen einer Lymphgefäßinvasion (L1) bei lediglich 263.000 Thrombozyten liegt.

Das Maximum an Thrombozyten liegt mit 628.000 in der Gruppe der Patient:innen mit einem L0-Status. Dieses Maximum stellt gleichzeitig den einzigen Ausreißer in dieser Gruppe dar. Im Vergleich dazu enthält die Gruppe mit Lymphgefäßinvasion fünf Ausreißer. Bei Betrachtung der Spannweite der Thrombozytenwerte lässt sich zwischen dem L0-Status (501.000) und dem L1-Status (502.000) eine Ähnlichkeit erkennen.

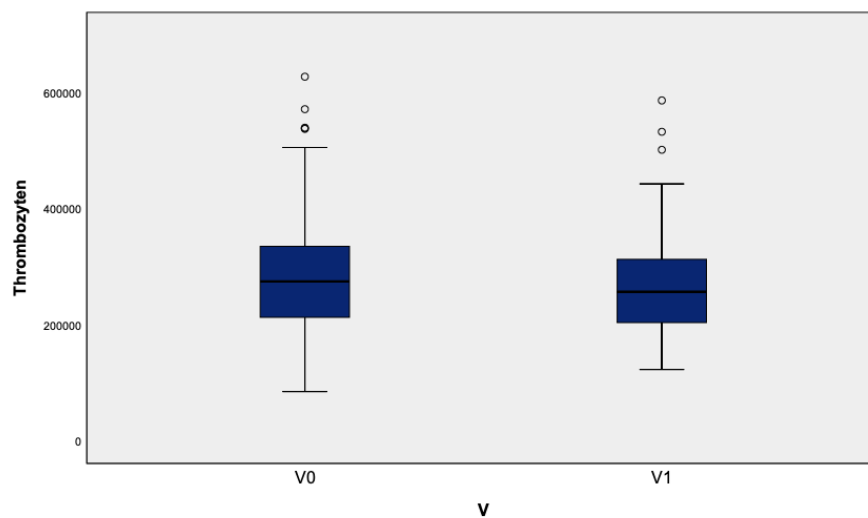


Abbildung 24: Boxplot Thrombozyten * V-Status

Bei Patient:innen ohne Blutgefäßinvasion (V0) liegt der Median an Thrombozyten bei 275.000, während er sich in der Gruppe mit Vorliegen einer Blutgefäßinvasion (V1) bei 257.000 befindet. In beiden Gruppen fallen Ausreißer auf, wobei in der Gruppe des V0-Status das Maximum mit 628.000 Thrombozyten über dem des V1-Status (587.000) liegt.

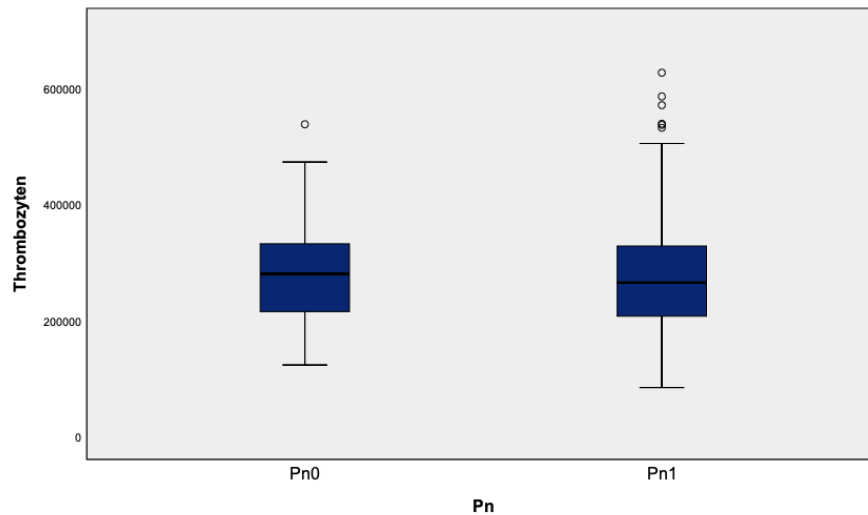


Abbildung 25: Boxplot Thrombozyten * Pn-Status

Bei fehlenden Perineuralscheideninfiltraten (Pn0-Status) wurden im Median 281.000 Thrombozyten verzeichnet, während der mediane Thrombozytenwert beim Vorhandensein von Perineuralscheideninfiltraten (P1-Status) bei 266.000 liegt. In beiden betrachteten Gruppen fielen Ausreißer auf, wobei mit 628.000 Thrombozyten das Maximum bei Vorliegen einer Perineuralscheideninfiltration deutlich über dem maximalen Thrombozytenwert im P0-Status (539.000) liegt.

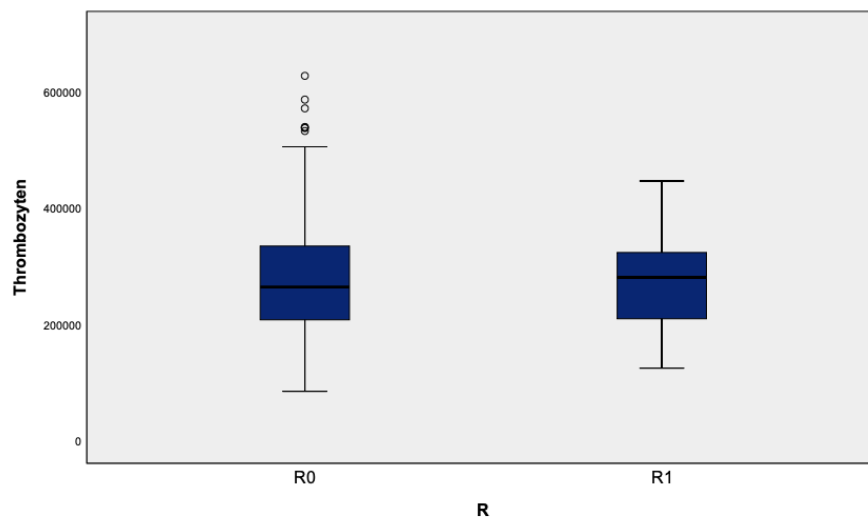


Abbildung 26: Boxplot Thrombozyten * R-Status

Bei Tumoren die im Gesunden reseziert wurden (R0) liegt der Median an Thrombozyten mit 264.500 unterhalb der medianen Thrombozytenzahl in der Gruppe der R1 resezierten Karzinome (281.000). Es fällt auf das in der Gruppe der R0-resezierten Patient:innen das Maximum mit 628.000 weit oberhalb der maximalen Thrombozytenzahl beim R1-resezierten Patient:innen (447.000) liegt.

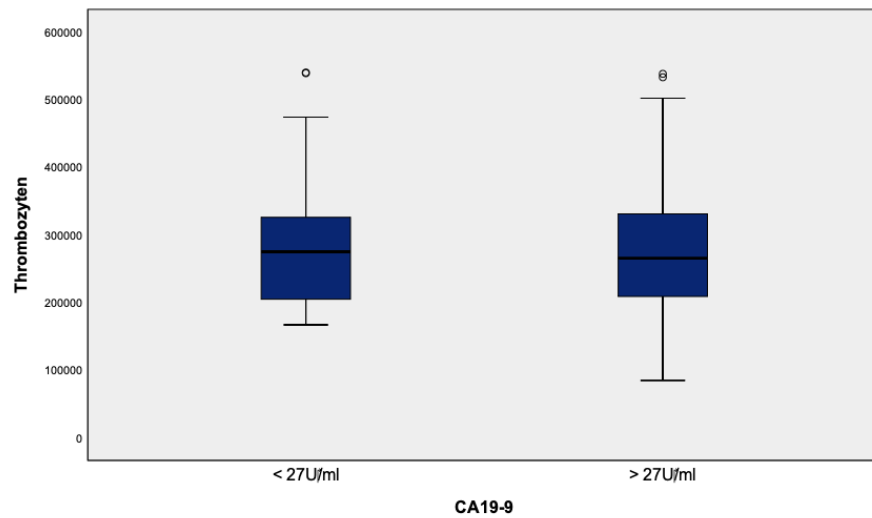


Abbildung 27: Boxplot Thrombozyten * CA 19-9

Die mediane Thrombozytenzahl liegt bei Patient:innen mit normalem CA19-9-Wert bei 275.000, während der Median in der Gruppe mit erhöhtem Tumormarker bei 265.500 Thrombozyten liegt. Was bei der Betrachtung der beiden Gruppen auffällt ist, dass das Maximum der Thrombozytenzahl nahezu gleich ist. Bei Betrachtung der beiden Gruppen ist auffällig, dass das Maximum der Thrombozytenzahl nahezu gleich ist. Während die maximale Anzahl an Thrombozyten bei Patient:innen mit CA19-9 im Normalbereich bei 540.000 liegt, befindet sich das Maximum in der Gruppe mit pathologisch eleviertem Tumormarker bei 538.000.

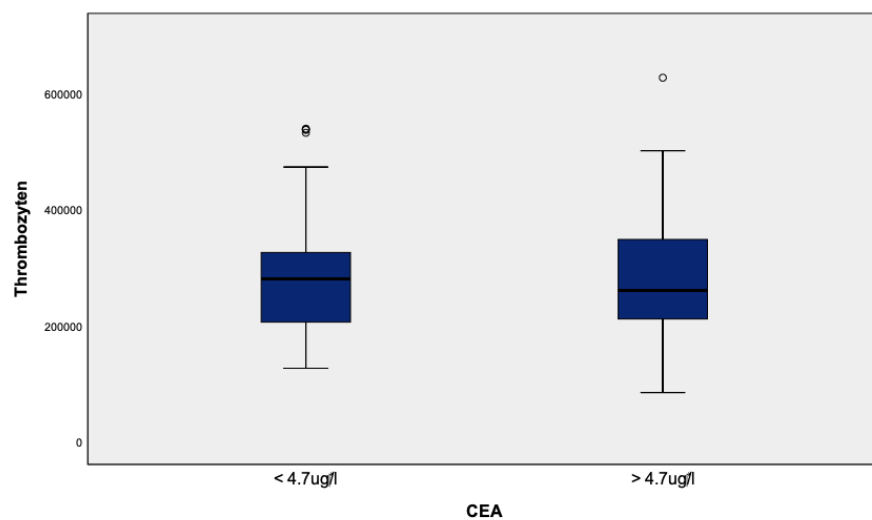


Abbildung 28: Boxplot Thrombozyten * CEA

Der Median der Thrombozyten liegt in der Patientengruppe mit CEA-Normwerten bei 281.000, während er in der Gruppe mit pathologisch erhöhten CEA-Werten bei 261.000

liegt. Ausreißer lassen sich in beiden Gruppen beobachten. Das Maximum der Gruppe mit pathologisch erhöhten CEA-Werten ist durch den einzigen Ausreißer mit 628.000 Thrombozyten gegeben. Im Gegensatz dazu enthält die Gruppe an Patient:innen im CEA-Normbereich vier dicht zusammen liegende Ausreißer. Das Maximum beträgt hier 540.000 Thrombozyten.

Tabelle 12: Zusammenhang klinisch-pathologischer Merkmale mit Thrombozyten
¹Berechnung des p-Wertes mittels Chi-Quadrat Test nach Pearson / Exaktem Test nach Fisher

Variable 1	Gruppierung 1	Variable 2	Gruppierung 2	p-Wert ¹
Thrombozyten	<450.000/>450.000	R	R0/R1	0,022

Der Zusammenhang der Thrombozytenzahlen wurde auch mit den anderen klinisch-pathologischen Merkmalen (T-, N- und M-Status, UICC-Stadium, Grading, L-, V-, Pn- und R-Status sowie CA19-9 und CEA) überprüft. Es stellte sich lediglich ein signifikanter Zusammenhang mit dem R-Status (R) dar (siehe Tab.12). Wird der Zusammenhang zwischen der Thrombozytenzahl im Blut und dem R-Status (R) untersucht, stellte sich dieser mit einem p-Wert von 0,022 als signifikant dar. Der Anteil der Patient:innen mit einer Resektion im Gesunden (R0) ist bei Patient:innen mit Thrombozyten im Normbereich höher (91,8%) als der mit erhöhten Thrombozyten (8,2%) (Exakter Test nach Fisher 4,992; df 1; p=0,022; Cramer-V 0,152; siehe Tab.a.29 im Anhang).

Patient:innen mit Thrombozytenwerten von mehr als 450.000/µl hatten ein medianes Überleben von 8,07 Monaten, während Patient:innen mit Thrombozytenwerten bis 450.000/µl beziehungsweise Thrombozytenwerten im Normbereich ein medianes Überleben von 15,23 Monaten zeigten. Somit lässt sich ein Unterschied im Überleben zwischen den Kohorten erkennen, welcher jedoch nicht als signifikant zu bewerten ist (Log Rank (Mantel-Cox) Chi- Quadrat 0,736; df 1; p=0,391; siehe Abb.29).

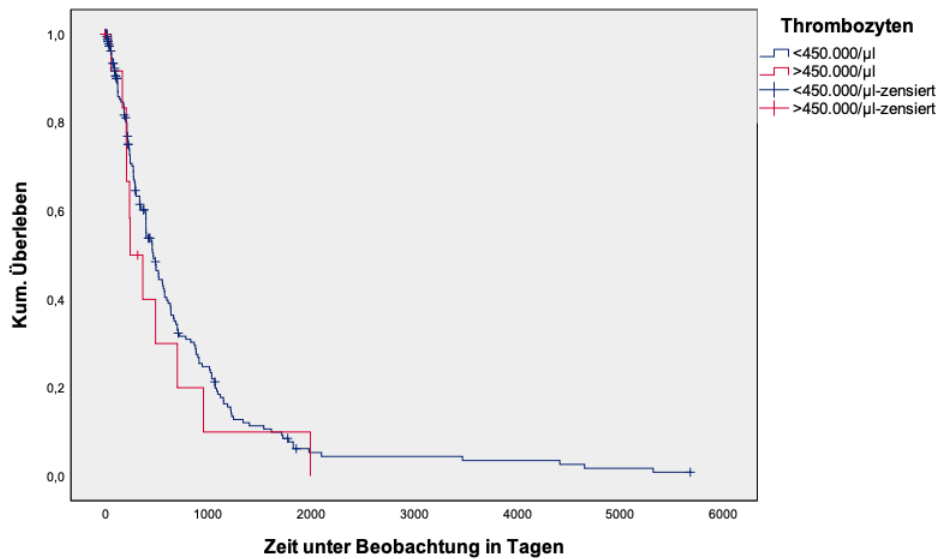


Abbildung 29: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Thrombozytenzahl

4.14 Multivariate Analyse

In einem letzten Schritt wurde eine multivariate Analyse im Rahmen einer Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Ziel war es, den Einfluss mehrerer unabhängiger Variablen auf das Gesamtüberleben zu testen. Die Faktoren, die sich in der univariaten Überlebensanalysen als signifikante Prognosefaktoren (N-Status, M-Status, V-Status, Pn-Status, R-Status) herausgestellt haben, wurde in die Cox-Regressionsanalyse eingeschlossen. Dabei wurde die Tumorklassifikation (UICC) trotz signifikantem Ergebnis in der univariaten Analyse nicht mit in die Regression aufgenommen, da sie direkt mit dem Lymphknotenstatus (N-Status) und der Fernmetastasierung (M-Status) zusammenhängt und somit eine Unabhängigkeit nicht gegeben war.

In einem ersten Schritt wurden alle univariat signifikanten Merkmale eingeschlossen. Unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben waren hier lediglich die Blutgefäßinfiltration (V-Status) sowie der Resektionsrand (R-Status). Die Risikoabschätzung der übrigen Variablen stellte sich nicht signifikant dar (Siehe Tab.30 im Anhang).

Um die signifikanten Merkmale herauszufiltern, wurden in einem nächsten Schritt die Variablen im Forward-Ausschluss modifiziert. Somit wurden die signifikanten Variablen vorwärts schrittweise nacheinander in das Modell aufgenommen. Hier blieben der Resektionsrand (R-Status), der Lymphknotenstatus (N-Status) sowie die Blutgefäßinvasion (V-Status) signifikant. Damit sind dies die stärksten unabhängigen

Prognosefaktoren in Bezug auf das postoperative Gesamtüberleben des vorliegenden Studienkollektivs (siehe Tab.13).

Tabelle 13: Cox-Regression Gesamtüberleben

		Regressions- koeffizientB	Signifikanz	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
					Untere Wert	Obere Wert
Schritt 1	R	,519	,003	1,680	1,192	2,368
Schritt 2	V	,491	,004	1,635	1,175	2,275
	R	,552	,002	1,738	1,231	2,452
Schritt 3	N	,256	,025	1,291	1,033	1,615
	V	,475	,005	1,609	1,155	2,241
	R	,479	,008	1,614	1,136	2,293

5 Diskussion

Das Ziel des folgenden Kapitels ist der Vergleich und die kritische Einordnung der in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse mit den bereits in der Literatur beschriebenen Kenntnissen.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit gleicht der Aufbau der Diskussion dem der Kapitel des Ergebnisteils. Ergebnisse, die sich mit einem p-Wert $> 0,05$ präsentierten und damit statistisch nicht signifikant waren, werden im Folgenden nur teilweise erläutert oder diskutiert.

5.1 Patientenkollektiv

Mit 54,0% waren im vorliegenden Studienkollektiv mehr Männer als Frauen (46,0%) vertreten. Dies entspricht annähernd der Verteilung der jährlichen Neuerkrankungsrate beim Pankreaskarzinom weltweit. Mit einer Inzidenz von 5,7/100.000 Personen erkranken jährlich mehr Männer als Frauen (4,1/100.000 Personen) (World Health Organization, 2020). Auch in anderen Studien präsentierten sich ähnliche Verteilungen, wobei die Studienkollektive deutlich größer waren als das hier vorliegende Patientenkollektiv (de Jong et al., 2011; Ferrone et al., 2012; Hartwig et al., 2011). Das Robert-Koch-Institut berichtet über jährlich 19.685 Neuerkrankungen in Deutschland. Bei Betrachtung der Inzidenz fällt ebenfalls auf, dass Männer häufiger eine maligne Erkrankung des Pankreas erleiden. Stand 2019 erkrankten 9.956 Männer (50,57%) sowie 9.729 Frauen (49,42%) an einem Pankreaskarzinom (Robert Koch Institut, 2019). Es gilt jedoch zu beachten, dass alle bösartigen Neubildungen des Pankreaskarzinoms in diese Statistik eingeflossen sind und nicht nur, wie in der vorliegenden Arbeit, das duktale Adenokarzinom des Pankreas.

Unabhängig vom Geschlecht lag das durchschnittliche Alter des gesamten Patientenkollektivs zum Diagnosezeitpunkt bei 65,4 Jahren. Auch Hartwig et al. zeigten mit einem durchschnittlichen Alter des Gesamtkollektivs von 65,4 Jahren vergleichbare Ergebnisse (Hartwig et al., 2011). Die in der vorliegenden Arbeit neu am Pankreaskarzinom erkrankten Männer waren im Mittel 64,47 Jahre alt, Frauen hatten ein Durchschnittsalter von 66,52 Jahren. Laut Robert-Koch-Institut erkrankten Männer durchschnittlich mit 72 Jahren und Frauen mit 76 Jahren (Robert Koch Institut, 2019). Die Patient:innen des Studienkollektivs erkrankten demnach früher als die deutsche Allgemeinbevölkerung. Auch hier muss beachtet werden, dass die Vergleichbarkeit eingeschränkt ist, da in die Statistik des Robert Koch Institutes alle Entitäten des Pankreaskarzinoms eingeschlossen wurden.

Das mediane Überleben im Gesamtkollektiv betrug 15,20 Monate. Dies entspricht dem medianen Gesamtüberleben anderer Studienkollektive (Ahmadi et al., 2009; Han et al., 2006).

In der vorliegenden Arbeit konnte kein Einfluss des Geschlechts auf das Überleben gezeigt werden. Auch in der vergleichenden Literatur, die sich ebenfalls mit dem postoperativen Überleben bei Patient:innen mit duktalem Adenokarzinom befasste, zeigte das Geschlecht keine signifikanten Auswirkungen auf das postoperative Überleben (Ferrone et al., 2012; Garcea et al., 2008).

5.2 TNM-Klassifikation

5.2.1 Primärtumor (T-Status)

Seit 2017 gibt es, wie in der Einleitung beschrieben, eine neue Klassifikation (AJCC-Staging 8.Auflage). Ältere histopathologische Befunde wurden, im Rahmen der Datenerhebung, in das neue AJCC-Stagingsystem (8. Auflage) umcodiert. Die neue Klassifikation gliedert den T1-Status weiter in Untergruppen (T1a, T1b, T1c) (Schlitter et al., 2017a). Um eine Vergleichbarkeit mit der Literatur zu schaffen, wurden, bezogen auf das T-Stadium, die Subgruppen des T1-Status zusammengefasst. Mit 46,9% lag am häufigsten ein T2-Status vor, gefolgt von einem T3-Status mit 43,3%. Tumore in einem T1-Status (9,8%) waren dementsprechend seltener im vorliegenden Studienkollektiv vertreten. Eine ähnliche Häufigkeitsverteilung zeigte sich auch in anderen Arbeiten (Muralidhar et al., 2018; Schlitter et al., 2017a). Die lokale Tumorausdehnung korreliert im Kollektiv des Universitätsklinikums Halle (Saale) signifikant mit anderen ungünstigen pathologischen Faktoren, wie dem Grading, der Lymphgefäßinvasion sowie dem Resektionsrand und CA19-9. Der in Kapitel 4.2 beschriebene signifikante Zusammenhang des T-Status mit der Lymphgefäßinvasion fand sich in der vergleichenden Literatur nicht. Unter anderem stellten Takahashi et al. fest, dass die Infiltration der Lymphgefäße nicht signifikant mit dem T-Status assoziiert war (Takahashi et al., 2020).

Wie im Ergebnisteil beschrieben, nimmt mit zunehmender lokaler Tumorausdehnung die Wahrscheinlichkeit einer R0-Resektion ab. Auch Rau et al. zeigten, dass ein höherer T-Status signifikant mit der Wahrscheinlichkeit einer R1-Resektion assoziiert war. Neben Adenokarzinomen wurden jedoch in dieser Studie unter anderem auch periampulläre Karzinome eingeschlossen (Rau et al., 2012). Das Nichterreichen einer vollständigen Tumoresektion (R0-Resektion) bei zunehmendem T-Status könnte das schlechtere Überleben dieser Kohorten im Vergleich zu Patient:innen mit einer kleineren lokalen

Tumorausdehnung erklären. Die signifikanten Korrelationen mit dem Grading sowie dem Tumormarker CA19-9 werden in den gleichnamigen Kapiteln diskutiert (Kapitel 5.4 und 5.9).

In der vorliegenden Arbeit hatte der T-Status keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose. Zwar hatten die Patient:innen mit einem Karzinom im T1-Status die beste und mit einem Karzinom im T3-Status die schlechteste Überlebenschance. Der Zusammenhang war jedoch nicht signifikant. Der Einfluss des T-Status auf das Gesamtüberleben wurde bereits in zahlreichen vorausgehenden Studien untersucht und zeigte divergente Ergebnisse. Gebhardt et al. unterstützen die vorliegenden Ergebnisse und konnten ebenfalls keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den T-Stadien zeigen (Gebhardt et al., 2000). Demgegenüber konnte in anderen Studien ein niedriger T-Status als signifikanter Prädiktor für ein längeres Gesamtüberleben ausgemacht werden (Ferrone et al., 2012; Han et al., 2006; Hartwig et al., 2011). Es gilt zu beachten, dass die meisten Studien die absolute Tumorgöße in ihren Analysen beachten und demnach nur zwischen dem T1- und T2-Status unterscheiden. Häufig wird ein Cutoff bei 2cm gesetzt und somit lediglich ein Vergleich zwischen zwei Gruppen (Tumore <2cm sowie >2cm) angestellt (Marchegiani et al., 2017). So zeigten unter anderem Gebhardt et al., dass die absolute Tumorgöße einen signifikanten Einfluss auf die Prognose hat. Demnach lebten Patient:innen mit einer Tumorgöße <2cm signifikant länger als diejenigen mit Tumoren fortgeschrittener Größe (>2cm) (Gebhardt et al., 2000).

5.2.2 Regionäre Lymphknoten (N-Status)

Im Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Halle (Saale) waren 71,5% der Patient:innen von Lymphknotenmetastasen betroffen. Ähnliche Verteilungen zeigten auch andere Studien (Schlitter et al., 2017a).

Es konnten in der vorliegenden Arbeit signifikante Zusammenhänge des Lymphknotenstatus mit der Blutgefäßinvasion, perineuralen Invasionen sowie des Resektionsstatus ermittelt werden (Kapitel 4.3). Rehders et al. konnten hingegen keinen signifikanten Zusammenhang der Lymphknotenmetastasierung mit einer Blutgefäßinvasion darstellen (Rehders et al., 2012). Der signifikante Zusammenhang der Perineuralscheideninfiltration und der Lymphknotenmetastasierung zeigte sich auch in anderen Arbeiten. So konnten mehrere Autor:innen zeigen, dass Patient:innen mit positiven Lymphknoten häufiger auch eine perineurale Infiltration aufwiesen als Patient:innen mit einem N0-Status (Crippa et al., 2020; Malleo et al., 2015). Einen signifikanten Zusammenhang einer Lymphknotenmetastasierung mit einer R1-Resektion konnten Malleo et al. im Vergleich zur vorliegenden Arbeit nicht darstellen

(Malleo et al., 2015). Strobel et al. hingegen unterstützen das vorliegende Ergebnis und zeigten, dass eine R0-Resektion signifikant häufiger bei Patient:innen ohne Lymphknotenmetastasen (N0) durchgeführt werden konnte (Strobel et al., 2015). Mittels Kaplan-Meier-Analyse konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der befallenen Lymphknoten signifikant mit dem Überleben korreliert. Patient:innen des Universitätsklinikums Halle (Saale) ohne Befall der regionalen Lymphknoten lebten signifikant länger, als Patient:innen, bei denen das Karzinom die Lymphknoten infiltrierte. Wie auch unter anderem von Strobel et al. berichtet, nimmt in der vorliegenden Arbeit mit steigender Anzahl der Lymphknotenmetastasen das Überleben ab (Malleo et al., 2015; Strobel et al., 2015). Pawlik et al. untersuchten im Rahmen der Überlebensanalyse lediglich den Unterschied zwischen dem Vorhandensein (N1) und Nichtvorhandensein (N0) von Lymphknotenmetastasen und beobachteten ein signifikant längeres Überleben beim Fehlen von Lymphknotenmetastasen (Pawlik et al., 2007). Es gilt zu beachten, dass die zu vergleichende Literatur überwiegend die alte Klassifikation (Auflage 7 AJCC) verwendet und nur zwischen Vorhandensein (N1) und Nichtvorhandensein (N0) von Lymphknotenmetastasen unterscheidet und nicht die Anzahl der Metastasen beachtet (Ferrone et al., 2012; Garcea et al., 2008; Gebhardt et al., 2000; Kanda et al., 2011). Neuere Studien legen nahe, dass die Einteilung nach der Anzahl der positiven Lymphknoten, analog des neuen AJCC-Staging (8.Auflage), die Prognosevorhersage gegenüber der binären Einstufung verbessern kann (Basturk et al., 2015; Murakami et al., 2010; Strobel et al., 2015). Masuda et al. konnten jedoch bei der Klassifizierung nach der Anzahl der Lymphknotenmetastasen (8.Auflage), entgegen der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben beobachten (Masuda et al., 2018). Verschiedene Studien zeigten, dass die Lymphknoten-Ratio (LNR), also das Verhältnis der befallenen Lymphknoten zu entnommenen Lymphknoten, einer der stärksten Prädiktoren für das Gesamtüberleben ist (Pawlik et al., 2007; Riediger et al., 2009; Sierzega et al., 2006). Einige Autor:innen vermuten auch, dass die LNR und nicht der Lymphknotenstatus (Anzahl positiver Lymphknoten) die entscheidende prognostische Relevanz hat (Pawlik et al., 2007; Riediger et al., 2009). Hingegen berichteten Murakami et al. von divergenten Ergebnissen, die der Anzahl der befallenen Lymphknoten eine stärkere prognostische Rolle als der LNR zuschreiben (Murakami et al., 2010).

5.2.3 Fernmetastasen (M-Status)

Lediglich 7,6% der eingeschlossenen Patient:innen zeigten zum Diagnosezeitpunkt Fernmetastasen. Dies ist eventuell mit der strengen Indikationsstellung zur Operation

des Pankreaskarzioms zu erklären. Häufig wird aufgrund der sehr schlechten Prognose beim Vorliegen von Metastasen keine Indikation mehr zur operativen Therapie gestellt (Esposito et al., 2008; Friess et al., 2003; Han et al., 2006). Am häufigsten zeigten sich im Studienkollektiv Metastasen in der Leber (n=13), gefolgt von Peritoneum (n=5) und Lunge (n=2). Auch Zhang et al. beschrieben in ihrer Arbeit die Leber als häufigsten Ort der Fernmetastasierung gefolgt von abdominopelvinen Metastasen (Zhang et al., 2018b).

Aufgrund des Ausschlusses von Patient:innen mit fernmetastasierter Erkrankung (M1) aus Studien, die sich mit Prognosefaktoren sowie dem postoperativen Überleben befassen, findet man nur wenig vergleichende Literatur (Crippa et al., 2020; Distler et al., 2013). Insbesondere bezüglich der Korrelationen einer Fernmetastasierung mit anderen klinischen und pathologischen Parametern existiert keine vergleichbare Literatur.

Im vorliegenden Kollektiv, welches alle pathologisch prognostischen Faktoren betrachtet, zeigten sich für Patient:innen mit synchronen Metastasen ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben. Dies entspricht den Daten in der Literatur. Unter anderem zeigten Zhang et al., dass sich mit dem Vorhandensein von Fernmetastasen das Gesamtüberleben signifikant verschlechtert (Zhang et al., 2018b).

5.3 Tumorstadium (UICC-Stadium)

Wie auch andere Studien belegen, zeigten sich im vorliegenden Studienkollektiv die Tumoren am häufigsten in einem Stadium IIB (44,2%) (Ferrone et al., 2012).

Positive Korrelationen ergaben sich im vorliegenden Studienkollektiv zwischen dem Tumorstadium sowie dem L-, V-, Pn- und R-Status. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium sowie dem Resektionsstatus fand sich auch in der Literatur. Tummers et al. zeigten, wie in der vorliegenden Arbeit beschrieben, dass die Rate der R0-Resektionen mit steigendem Tumorstadium abnimmt. Während 23 Patient:innen im Stadium IA im Gesunden (R0) reseziert wurden, war dies im Stadium IV nur bei einem der Patient:innen möglich (Tummers et al., 2019). Bezüglich der weiteren signifikanten Zusammenhänge ließen sich in der Literatur keine vergleichbaren Ergebnisse finden, da das Tumorstadium meist keinen Inhalt der untersuchten Korrelationen darstellt.

Im vorliegenden Kollektiv waren statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens zu beobachten. So hatten Patient:innen mit einem UICC-Stadium IV ein signifikant schlechteres Überleben, als Patient:innen mit Tumoren in einem

niedrigeren Tumorstadium. Ferrone et al. sowie andere Arbeiten konnten ebenfalls zeigen, dass Patient:innen mit einem niedrigeren Tumorstadium länger überlebten (Cleary et al., 2004; Ferrone et al., 2012; Han et al., 2006; Yamamoto et al., 2015).

Es gilt zu beachten, dass in der vergleichenden Literatur meist ältere AJCC-Stagingsysteme angewendet wurden, wodurch eine direkte Übertragung der in diesen Arbeiten beschriebenen Resultate auf die hier vorliegenden Ergebnisse erschwert ist.

5.4 Grading

Mit 61,9% waren im Studienkollektiv am häufigsten schlecht differenzierte Karzinome (G3) gefolgt von mäßig differenzierten Karzinomen (G2) mit 33,2% vorhanden. Die Kohorten G1 und G4 waren nur schwach vertreten. Eine ähnliche Häufigkeitsverteilung zeigten auch andere Arbeiten, bei denen die am stärksten vertretenen Gruppen ebenfalls die G2- und G3-Tumore bildeten (Distler et al., 2013).

In der Literatur wird beschrieben, dass ein höheres Grading vermehrt mit anderen prognostisch ungünstigen Faktoren, wie dem N1-Status, einer R2-Resektion sowie einer mikrovaskulären und perineuralen Invasion, assoziiert ist (Crippa et al., 2012; Hirai et al., 2002; Liang et al., 2016). Im Studienkollektiv der Universität Halle (Saale) wiesen Patient:innen mit einem T2- oder T3-Stadium ein signifikant höheres Grading auf als Patient:innen mit einem T1-Stadium. Auch in der Literatur zeigte sich, dass die lokale Tumorausdehnung mit der Wahrscheinlichkeit eines höheren Tumorgradings korreliert (Muralidhar et al., 2018). Die im Ergebnisteil dargestellte signifikante Korrelation mit der Lymphgefäßinvasion zeigte sich in der zu vergleichenden Literatur nicht. Takahashi et al. beobachteten demnach keinen signifikanten Unterschied der Tumordifferenzierung zwischen Karzinomen mit (L1) und ohne (L0) Lymphgefäßinfiltration (Takahashi et al., 2020). Im vorliegenden Studienkollektiv zeigt sich, dass mit zunehmendem Grading der Anteil der Tumore mit einer Blutgefäßinfiltration signifikant steigt. Auch Crippa et al. beschrieben in ihrer Arbeit, dass G3-Karzinome durch eine höhere Rate an Blutgefäßinvasionen charakterisiert sind (Crippa et al., 2012). Dem widersprechend konnten Rehders et al. keinen Zusammenhang einer Blutgefäßinvasion mit einer schlechten Tumordifferenzierung darstellen, wobei nur G2 und G3 Tumoren in die Analyse eingeschlossen wurden (Rehders et al., 2012). Der signifikante Zusammenhang mit dem Tumormarker (CA19-9) wird im gleichnamigen Kapitel diskutiert.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich das Grading nicht als Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben. Der Einfluss des Gradings auf das Überleben wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Es gibt Arbeiten, die das Ergebnis der vorliegenden Arbeit

unterstützen und dem Grad der Tumordifferenzierung keinen prädiktiven Wert zuschreiben (Cameron et al., 1991; Han et al., 2006). Demgegenüber bewerteten andere Arbeiten einen höheren Tumorgrad als einen der wichtigsten negativen prognostischen Faktoren (Bottger et al., 1994; Ferrone et al., 2012; Hlavsa et al., 2018; Perini et al., 2008). Aufgrund dieser von einigen Autor:innen vermuteten prognostischen Relevanz des Gratings, wird von diesen die Einbeziehung des Parameters in die TNM-Klassifikation empfohlen, um die Prognose genauer vorhersagen zu können (Hlavsa et al., 2018; Rochefort et al., 2013; Wasif et al., 2010). Es gilt zu beachten, dass in einigen Studien die undifferenzierten/anaplastischen Tumoren von der Analyse ausgeschlossen werden, und somit die Vergleichbarkeit der vorliegenden Daten mit der Literatur eingeschränkt ist (Crippa et al., 2012; Perini et al., 2008).

5.5 Lymphgefäßinvasion (L-Status)

Von den 226 erfassten Patient:innen konnte zum Diagnosezeitpunkt bei der Mehrheit (70,1%) eine Invasion der Lymphgefäße festgestellt werden. In einer Arbeit von Helm et al. zeigte sich eine vergleichbare Häufigkeitsverteilung (Helm et al., 2009).

Bei den Patient:innen des Universitätsklinikums Halle (Saale), wurde eine signifikante Assoziation zwischen der Lymphgefäßinvasion sowie dem UICC-Stadium, der Tumordifferenzierung (G), der Blutgefäßinfiltration (V) sowie der Perineuralscheideninfiltration (Pn) beobachtet. Im vorliegenden Kapitel wird die signifikante Korrelation zwischen dem L-Status sowie dem V- und Pn-Status diskutiert, während die weiteren Zusammenhänge in den gleichnamigen Kapiteln besprochen werden (Kapitel 5.3 und 5.4). Die im Studienkollektiv beschriebene signifikante Korrelation zwischen der Lymphgefäßinvasion sowie einer Infiltration der Blutgefäße wurde in der vergleichenden Literatur nicht untersucht. Der in der Arbeit beschriebene signifikante Zusammenhang erscheint jedoch plausibel, da die das Pankreas versorgenden Blut- und Lymphgefäße zusammen verlaufen (O'Morchoe, 1997). Den signifikanten Zusammenhang mit einer perineuralen Infiltration beschrieben auch Takahashi et al. in ihrer Arbeit (Takahashi et al., 2020).

Im Rahmen der Metastasierung ist das Lymphgefäßsystem der direkte Weg zwischen dem Primärtumor und den häufig beim Pankreaskarzinom befallenen Lymphknoten. Dabei werden die Lymphknoten meist indirekt über die Lymphbahnen infiltriert und nicht durch einen direkten Kontakt mit dem Karzinom (Fink et al., 2016). Es entstehen dabei sogenannte echte lymphatische Metastasen (Pai et al., 2011). Da man somit davon ausgehen kann, dass eine Lymphgefäßinvasion und die daraus resultierenden

Lymphknotenmetastasen in den meisten Fällen zusammen auftreten, wurde dieser Zusammenhang in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht. Die Invasion der Lymphgefäße gilt als Merkmal für das metastatische Potenzial des Pankreaskarzinoms (Fink et al., 2016).

Im Studienkollektiv des Universitätsklinikums Halle (Saale) zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied im Überleben: Patient:innen mit Infiltration der Lymphgefäße lebten nicht signifikant kürzer als Patient:innen mit Tumoren ohne Lymphgefäßinvasion. In anderen Arbeiten wurde entgegen der vorliegenden Ergebnisse beschrieben, dass lymphgefäßinfiltrierende Adenokarzinome des Pankreas mit einem kürzeren Überleben assoziiert sind (Epstein et al., 2017; Gebhardt et al., 2000; Takahashi et al., 2020).

5.6 Blutgefäßinfiltration (V-Status)

Da die Bauchspeicheldrüse ein gut durchblutetes Organ ist, infiltrieren Karzinome mehrheitlich schon in frühen Stadien in die - das Organ umgebende - Gefäße (Hermanek, 1998). Mit nur 31,3% zeigten die Patient:innen des Studienkollektivs eine Infiltration der Gefäße. Dies entspricht den Daten in der Literatur, in der das Pankreaskarzinom die Blutgefäße häufiger nicht infiltrierte (Helm et al., 2009). Wie oben beschrieben (Kapitel 1.1.7), schließt eine metastasierte Erkrankung eine Resektion meist aus. Daher ist es essenziell, die Gefäßinvasion, der großen Gefäße (Truncus coeliacus), als wichtigen Parameter zur Beurteilung der Resektabilität zu begutachten (Buchs et al., 2010).

Ein signifikanter Zusammenhang zeigte sich im Studienkollektiv zwischen der Blutgefäßinvasion sowie dem N- und L-Status, UICC-Stadium und Grading. Diese signifikanten Korrelationen mit den genannten klinisch-pathologischen Variablen werden in den gleichnamigen Kapiteln diskutiert (Kapitel 5.2.2, 5.3, 5.4 und 5.5).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich die histologisch gesicherte Gefäßinvasion als signifikanter postoperativer prognostischer Faktor. Somit lebten im Studienkollektiv Patient:innen ohne Invasion der Blutgefäße signifikant länger als Patient:innen mit einem blutgefäßinfiltrierenden Karzinom. In der Literatur findet man divergente Ergebnisse, wobei die meisten Studien der Blutgefäßinvasion keinen prognostischen Wert zuschreiben konnten (Ferrone et al., 2012; Helm et al., 2009; Perini et al., 2008; Yekebas et al., 2008). Gebhardt et al. hingegen berechneten ein medianes Überleben von 1,4 Jahren bei Patient:innen ohne Blutgefäßinvasion im Vergleich zu 0,8 Jahren bei Patient:innen mit einer Gefäßinfiltration. Somit stufen sie die Variable „Blutgefäßinvasion“, ähnlich der vorliegenden Arbeit, als signifikant ein ($p=0,018$).

(Gebhardt et al., 2000). Auch Garcea et al. zeigten in ihrer Metaanalyse widersprüchliche Resultate. Während die Mehrzahl der eingeschlossenen Studien einen signifikanten Einfluss der Blutgefäßinfiltration auf das Überleben zeigten, konnten andere der eingeschlossenen Arbeiten dies nicht bestätigen (Garcea et al., 2008).

5.7 Perineurale Infiltration (Pn-Status)

Die perineurale Invasion ist ein Vorgang, bei dem Tumorzellen in die Perineuralscheide von Nerven eindringen (Liang et al., 2016). Die Mehrheit der Patient:innen am Universitätsklinikum Halle (Saale) (n=164, 73,5%) zeigte zum Zeitpunkt der Diagnose eine Perineuralscheideninfiltration. Diese Verteilung ähnelt den Daten in der Literatur. Unter anderem berichten Schorn et al., dass eine perineurale Infiltration in 70-95% aller resezierten Pankreaskarzinom gefunden werden kann (Schorn et al., 2017).

In der vorliegenden Arbeit sowie auch in der zu vergleichenden Literatur zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang der perineuralen Invasion mit dem Vorhandensein positiver Resektionsränder (R1-Status). Dies macht den Pn-Status zu einem Merkmal einer aggressiven Krebserkrankung (Crippa et al., 2020).

Weitere signifikante Korrelationen zeigten sich zwischen dem Pn-Status sowie dem N- und L-Status sowie dem Tumorstadium (UICC), die in den gleichnamigen Kapiteln diskutiert werden (Kapitel 5.2.2, 5.3, 5.5).

Bei der Berechnung der medianen Überlebenszeit in Abhängigkeit von der perineuralen Infiltration, zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil der Patient:innen ohne Infiltration der Perineuralscheide. Dies konnte auch in anderen Studien gezeigt werden (Gebhardt et al., 2000; Perini et al., 2008; Zhang et al., 2013). Im Gegensatz dazu konnten Helm et al. in der Berechnung nach Log-Rank keinen signifikanten Einfluss der perineuralen Invasion auf das Überleben darstellen (Helm et al., 2009).

5.8 Residualtumor (R-Status)

Bei 162 (72,6%) der 226 Patient:innen konnte das Karzinom im Gesunden (R0) entfernt werden. Bei 27,4% (n=61) war postoperativ ein mikroskopischer Tumorrest (R1) nachweisbar. In der Literatur variieren die Häufigkeitsverteilungen stark, wobei Distler et al. eine vergleichbare Verteilung in ihrem Studienkollektiv beschrieben (Distler et al., 2013). Häufig werden, wie auch in der vorliegenden Arbeit, R2 resezierte Tumore ausgeschlossen und somit lediglich zwischen einer R0- und R1-Situation unterschieden (Esposito et al., 2008; Rau et al., 2012).

Wie bereits in den gleichnamigen Abschnitten (Kapitel 4.2, 4.3, 4.5, 4.9 und 4.13) beschrieben, konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem R-Status sowie dem T- und N-Status, dem Tumorstadium (UICC), dem Pn-Status sowie den Thrombozyten gezeigt werden. Dies wurde im jeweiligen Kapitel diskutiert (Kapitel 5.2.1, 5.2.2, 5.3, 5.7 und 5.11).

Die Prognose der Patient:innen mit einem operablen malignen Prozess des Pankreas wird durch die Radikalität der Resektion beeinflusst. So zeigte sich in der vorliegenden Arbeit, wie auch in anderen Studien beschrieben, für die R0-resezierten Patient:innen ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zu Patient:innen mit dem Nachweis eines postoperativen Residualtumors (Ferrone et al., 2012; Perini et al., 2008; Rau et al., 2012; Tummers et al., 2019). Demgegenüber konnten andere Autor:innen keinen signifikanten Einfluss des R-Status auf das Gesamtüberleben zeigen (Butturini et al., 2008; Helm et al., 2009; Raut et al., 2007). Grund für die Divergenz der Ergebnisse könnte ein fehlender Standard bei der pathologischen Beurteilung des R-Status sowie das Fehlen einer einheitlichen Definition sein (Esposito et al., 2008; Kolb et al., 2007). Auch könnte dieser mangelnde internationale Konsens bezüglich des R-Status Grund für das starke Schwanken der R1-Raten in der Literatur sein (Kolb et al., 2007; Schlitter and Esposito, 2010; Verbeke, 2008). Die publizierten R1-Raten variieren zwischen den Studien von weniger als 20% bis über 80% (Kim et al., 2017; Verbeke, 2013). Dies erschwert folglich die Vergleichbarkeit verschiedener Arbeiten (Garcea et al., 2008).

Wie im Ergebnisteil dargestellt (Kapitel 4.10), zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil bei einer Resektion im Gesunden (R0), verglichen mit dem Zurückbleiben eines mikroskopischen Resttumors (R1).

In der Literatur wird ein Überschätzen der R0-Rate beziehungsweise ein Unterschätzen der R1-Rate aufgrund des Fehlens einer standardisierten pathologischen Beurteilung der Resektionsränder beschrieben (Häberle and Esposito, 2020). Unter anderem schlugen Esposito et al. ein standardisiertes Bewertungssystem des R-Status vor, bei dem ein R1-Status vorliegt, wenn der Abstand des Tumors vom Resektionsrand $\leq 1\text{mm}$ beträgt. Dies senkt die R0-Rate und erhöht somit die Rate an R1-Resektionen (Esposito et al., 2008). Neuere Studien und auch die aktuelle S3-Leitlinie empfehlen, analog zum Rektumkarzinom, die Erweiterung der R-Klassifikation durch den zirkumferentiellen Resektionsrandes (engl.: circumferential resection margin CRM), um eine einheitliche Bewertung des Resektats zu gewährleisten (Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, 2021; Wittekind et al., 2009).

5.9 CA19-9 (Carbohydrate-Antigen 19-9)

CA19-9 ist ein häufig mit Tumoren assoziiertes Antigen, das auch als Sialyl-Lewis-a-Antigen bekannt ist (Kim et al., 2020). Etwa 5-7% der Bevölkerung tragen einen Lewis-negativen-Phänotyp (Le(a-b-)-Blutgruppe) und können kein CA19-9 exprimieren (Azizian et al., 2020; Hess et al., 2008). Bei diesen Patient:innen kann der Tumormarker nicht zur Verlaufskontrolle angewendet werden (Berger et al., 2004). Dies ist somit auch bei der Interpretation der Daten zu beachten.

Patient:innen mit der Diagnose eines fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms zeigen in 60-80% erhöhte CA19-9-Werte (Boeck et al., 2006). Mit 80,5% (n=124) war im vorliegenden Studienkollektiv der CA19-9-Wert ebenfalls häufiger pathologisch (> 27,0 U/ml). Der Tumormarker dient sowohl der Beurteilung der Prognose als auch der Überwachung der Erkrankung im Verlauf (Boeck et al., 2006). Es ist jedoch zu beachten, dass CA19-9 nicht pathognomonisch für das Pankreaskarzinom ist. Auch bei anderen Tumorerkrankungen wie dem kolorektalen Karzinom oder bei benignen Erkrankungen, wie extrahepatischen Gallengangsobstruktionen, können erhöhte CA19-9-Werte vorliegen (Azizian et al., 2020; Kang et al., 2007; Locker et al., 2006). Demnach sollte CA19-9 nicht als alleiniger prognostischer Marker herangezogen werden.

Diese Arbeit orientiert sich an den Referenzwerten des Zentrallabors des Universitätsklinikums Halle (Saale) und wählte somit den Cutoff bei 27 U/ml. Erhöhte CA19-9-Werte wurden als über diesem Referenzwert liegend definiert. Die Vergleichbarkeit der vorliegenden Ergebnisse mit der Literatur stellte sich als schwierig dar, da es bisher keinen einheitlichen Referenzwert für den Tumormarker gibt. Die Ergebnisse sowie deren Interpretation variieren somit abhängig vom jeweiligen Referenzwert.

Patient:innen mit einem präoperativ erhöhten Tumormarker zeigten in der vorliegenden Arbeit eine signifikant größere lokale Tumorausdehnung im Vergleich zu Patient:innen mit einem CA19-9-Wert im Normbereich. Ferrone et al. beobachteten vergleichbare Ergebnisse. So zeigten Patient:innen mit einem niedrigen T-Status (T1/T2) präoperativ signifikant geringere CA19-9-Level als Patient:innen mit einer fortgeschrittenen Tumorausdehnung (T3) (Ferrone et al., 2006). Demgegenüber konnten Smith et al. bei einem höheren Cutoff von 150 kU/l keine signifikante Korrelation des T-Status sowie des präoperativ gemessenen CA19-9 beobachten (Smith et al., 2008). In einer aktuellen Studie von Kowalchuk et al. konnte der signifikante Zusammenhang zwischen erhöhten Tumormarkerwerten (> 55 U/mL) und der lokalen Tumorausdehnung beobachtet werden (Kowalchuk et al., 2021). Das zugrundeliegende Studienkollektiv zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem erhöhten Tumormarker und einer

schlechten Tumordifferenzierung (Grading). In der Literatur zeigen sich diesbezüglich divergente Ergebnisse. Beispielsweise zeigten Smith et al., dass ein CA19-9-Wert >150 kU/l signifikant mit einer schlechten Differenzierung des Tumors assoziiert war (Smith et al., 2008), während Kowalchuk et al. bei einem institutsinternen Cutoff von 55 U/ml diesen Zusammenhang nicht darstellen konnten (Kowalchuk et al., 2021).

In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben und einem präoperativ pathologisch erhöhten Tumormarkerwert gezeigt werden. Somit wirkte sich im Studienkollektiv ein CA19-9- Wert >27 U/ml nicht negativ auf die Prognose aus. Abhängig vom gewählten Cutoff in der Literatur wird dieses Ergebnis bestätigt beziehungsweise widerlegt. Unter anderem konnten Kim et al. ebenfalls keinen Unterschied im Überleben bei einem Cutoff von 1000 U/ml und 500 U/ml feststellen (Kim et al., 2020). Wie auch in der vorliegenden Arbeit wählten van Manen et al. den Grenzwert bei 27 kU/l und konnten entgegen der Ergebnisse dieser Arbeit CA19-9 einen negativen prognostischen Wert bei Überschreiten des Referenzwertes zuschreiben (van Manen et al., 2020a). Auch weitere Studien konnten die negative Auswirkung erhöhter präoperativer Tumormarker auf das Überleben zeigen, wobei der Referenzwert meist höher festgelegt war als in der vorliegenden Arbeit (Berger et al., 2004; Hess et al., 2008; Smith et al., 2008).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in Zukunft weitere Studien nötig werden, um einen einheitlichen Referenzwert festzulegen und so eine bessere Vorhersage der Prognose und Therapieplanung beim Pankreaskarzinom treffen zu können.

5.10 CEA (Carcinomembryonales Antigen)

Neben dem in Kapitel 5.9 diskutierten Tumormarker CA19-9 wird zur Verlaufskontrolle des Pankreaskarzinoms meist noch ein zweiter Biomarker, das Carcinoembryonale Antigen (CEA), bestimmt. Im Vergleich zu CA19-9 gibt es allerdings nur wenig Studien, welche diesen Tumormarker in Bezug zum Pankreaskarzinom untersuchen. Im vorliegenden Studienkollektiv zeigte sich CEA mit 59,5% (n=91) häufiger im Normbereich (< 4,7µg/l), als pathologisch erhöht (> 4,7µg/l). Wie auch bei CA19-9 gibt es auch bei CEA noch Uneinigkeit in der Literatur über einen idealen Cutoff (van Manen et al., 2020b). Der Tumormarker CEA ist ebenfalls nicht spezifisch für das Pankreaskarzinom. Auch bei anderen Tumoren, wie dem Mammakarzinom oder dem kolorektalen Karzinom, kann dieser Tumormarker erhöht sein (Duffy, 2001; Molina et al., 2005). Bei Patient:innen mit Lewis-negativem-Phänotyp kann neben CA125 auch CEA

als alternativer Biomarker zur Verlaufskontrolle nach Resektion eines Pankreaskarzinoms eingesetzt werden (Luo et al., 2017).

Bei Patient:innen des Universitätsklinikum Halle (Saale) mit einem CEA-Wert im Normbereich zeigte sich für das Gesamtüberleben kein signifikanter Vorteil gegenüber Patient:innen mit pathologisch erhöhten Tumormarkern. In der zu vergleichenden Fachliteratur können divergente Ergebnisse beobachtet werden. Bei einem gewählten Cutoff von $5\mu\text{g/l}$ konnten Han et al., wie in der vorliegenden Arbeit, keinen signifikanten Unterschied im Überleben darstellen (Han et al., 2006). Van Manen et al. hingegen beobachteten eine signifikante Assoziation zwischen elevierten CEA-Werten ($>7\mu\text{g/l}$) und einem schlechten Gesamtüberleben (van Manen et al., 2020a).

Abschließend sollte erwähnt werden, dass, wie in Kapitel 5.9, bedacht werden muss, dass durch das Fehlen eines einheitlichen Cutoffs die Vergleichbarkeit mit den Daten in der Literatur eingeschränkt ist und zukünftige Studien einen Standard diesbezüglich zu eruieren sollten.

5.11 Thrombozyten

Eine erhöhte Thrombozytenzahl ist eine der häufigsten Anomalien im Blut von Krebspatient:innen, was in diesem Zusammenhang auch als paraneoplastische Störung angesehen werden kann (Nash et al., 2002). Häufig wird in der Literatur ein Cutoff von $450.000/\mu\text{l}$ verwendet, dieser wird auch vom National Heart, Lung and Blood Institute als Cutoff für eine Thrombozytose verwendet (National Heart, 2022). In der vorliegenden Arbeit zeigten lediglich 13 Patient:innen (6,0%) eine Thrombozytose ($> 450.000/\mu\text{l}$). Ähnliche Häufigkeitsverteilungen mit einem erhöhten Anteil an Patient:innen mit Thrombozyten im Normbereich zeigt sich auch in der Literatur, wobei hier ein Cutoff von $300.000/\mu\text{l}$ gewählt wurde (Dominguez et al., 2008). In den letzten Jahren gibt es immer mehr Hinweise, dass Thrombozyten eine essenzielle Rolle bei der hämatologischen Krebsmetastasierung sowie Angiogenese spielen (Garcea et al., 2008; Nash et al., 2002). Dabei wird vermutet, dass die Thrombozyten mit Tumorzellen und Endothelzellen interagieren, um die oben genannten Prozesse zu fördern (Garcea et al., 2008). So sind die Blutplättchen an fast jedem Schritt der Metastasierung beteiligt (Haemmerle et al., 2018; Nash et al., 2002).

Die Rolle der Thrombozyten in Bezug auf das Krebswachstum sowie die Metastasierung kann nicht isoliert von vielen anderen Faktoren betrachtet werden, die an den Ausbreitungsprozessen beteiligt sind. Trotzdem stellen sie eine wichtige therapeutische Perspektive dar (Nash et al., 2002). So könnte in Zukunft der Einsatz

thrombozytenaggregationshemmender Medikamente ein wichtiger therapeutischer Ansatz zur Verhinderung der Metastasierung sein und folglich eine Verbesserung des Überlebens darstellen (Brown et al., 2005; Wang et al., 2014).

Der in dieser Arbeit beschriebene signifikante Zusammenhang einer erhöhten Thrombozytenzahl sowie dem R-Status wurde bisher in der Literatur nicht untersucht. Dies könnte jedoch auf einen invasiveren Phänotyp der Karzinome hindeuten bedingt durch einen mesenchymalen Phänotyp der Tumorzellen. Der Zusammenhang zwischen Thrombozyten und einer epithelial-mesenchymalen Transition in Tumoren wurde in experimentellen Arbeiten bereits untersucht (Labelle et al., 2011).

Das Vorliegen einer Thrombozytose wurde sowohl in retrospektiven als auch in prospektiven Studien als negativ prognostischer Faktor bei Tumorerkrankungen beobachtet (Nash et al., 2002). Eine Assoziation der Thrombozytose mit einer schlechten Prognose wurde bereits bei Krebserkrankungen im Magen, der Lunge und auch gynäkologischen Tumoren gezeigt (Ikeda et al., 2002). Brown et al. und andere Arbeiten zeigten, dass eine präoperativ erhöhte Thrombozytenzahl signifikant mit einem reduzierten Gesamtüberleben beim Pankreaskarzinom assoziiert ist (Brown et al., 2005; Suzuki et al., 2004; Voutsadakis, 2014). Auch die Patient:innen des Universitätsklinikums Halle (Saale), die eine Thrombozytose zum Zeitpunkt der Diagnose zeigten, hatten ein um 7,16 Monate verkürztes Überleben im Vergleich zu Patient:innen mit Thrombozyten im Normbereich. In der Berechnung nach Log-rank wurde dieser Zusammenhang jedoch als nicht signifikant bewertet. Es gilt dabei zu beachten, dass in der vorliegenden Arbeit die Gruppe der Patient:innen mit pathologisch erhöhten Thrombozytenwerten lediglich durch 13 Personen repräsentiert wird und daher die Aussagekraft eingeschränkt ist. Die Frage nach dem Einfluss einer erhöhten Thrombozytenzahl auf die Progression des Pankreaskarzinoms konnte somit aufgrund einer nur geringen Anzahl von Patient:innen mit diesem Merkmal nicht abschließen geklärt werden. Dominguez et al., die sich ebenfalls mit dem Einfluss einer präoperativ erhobenen Thrombozytenzahl auf das Gesamtüberleben beschäftigten, konnten, vergleichbar zur vorliegenden Arbeit, ebenfalls keinen signifikanten Unterschied darstellen (Dominguez et al., 2008).

Zusätzlich gilt zu beachten, dass die Thrombozytenzahl eine kontinuierliche Variable darstellt, die in den meisten hier durchgeführten Analysen kategorisiert wurde. Somit sind potenzielle Verzerrungen entstanden.

Abschließend sollte beachtet werden, dass es auch andere Ursachen und Störfaktoren gibt, die zu einer Thrombozytose führen können und in dieser Arbeit als mögliche Confounder nicht berücksichtigt wurden. Neben Malignomen führen unter anderem auch

akute Blutverluste, Entzündungen, Asplenie, genetische Mutationen und viele weitere akute und chronische Erkrankungen zu einer Elevation der Thrombozytenzahl (Schafer, 2004; Skoda, 2009). Dem gegenüber ist es möglich, dass eine koexistierende Thrombozytopenie unterschiedlichster Genese bei Patient:innen des vorliegenden Kollektives bestand, welche zu einer Verzerrung der Thrombozytenzahl geführt haben könnte.

5.12 Multivariante Analyse

Im Rahmen der multivariaten Analyse zeigte sich, dass die Variablen Lymphknotenstatus (N-Status), Blutgefäßinfiltration (V-Status) sowie der Resektionsrand (R-Status) die stärksten unabhängigen Prognosefaktoren im Patientenkollektiv darstellten.

Auch in der bisherigen Literatur finden sich ähnliche Ergebnisse. Unter anderem konnten Ferrone et al. ebenfalls zeigen, dass der Lymphknotenstatus sowie der Resektionsrand einer der stärksten unabhängigen Prognosefaktoren bei resezierten Pankreaskarzinomen darstellen (Ferrone et al., 2012).

Somit waren in der vorliegenden Arbeit ausschließlich postoperativ erhobene Parameter signifikante unabhängige Prädiktoren bezüglich des Gesamtüberlebens. Die in dieser Arbeit präoperativ erhobenen klinischen Variablen (Thrombozytenzahl, CA 19-9, CEA) zeigten sich im vorliegenden Kollektiv schon in der univariaten Analyse nicht signifikant, sodass kein Einschluss in die multivariate Cox-Regression erfolgte.

In Zukunft wäre es interessant, Prognosemodelle mit präoperativen Parametern zu entwickeln, um bereits initial eine Tendenz bezüglich der postoperativen Prognose zu erhalten und somit gegebenenfalls überflüssige Operationen zu vermeiden.

Unter anderem ermittelten Balzano et al. in ihrer Arbeit präoperative Risikofaktoren, die eine Aussage über die Ein-Jahres-Mortalität nach einer Resektion vorhersagten. Als präoperative unabhängige Prognosefaktoren für eine Ein-Jahres-Mortalität konnten der Ernährungszustand mittels Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI), der American Society of Anaesthesiologists Score (ASA Score), Abdominal- und Rückenschmerzen, sowie nicht hepatisch metastasierte Erkrankungen identifiziert werden. Hieraus wurde ein Score entwickelt, welcher bei Patient:innen mit einem resektablen PDAC sowie einem hohen Risiko, postoperativ innerhalb eines Jahres zu versterben, helfen kann, primär eine nicht-operative Intervention zu wählen (Balzano et al., 2017).

Somit wird es auch weiterhin Inhalt von Forschungsprojekten sein, klinische, patientenbezogene oder auch molekulare und genetische Faktoren als

Prognosefaktoren zu identifizieren, um Prädiktionsmodelle zu entwickeln, die bereits nach der Diagnosestellung helfen können, eine spezielle Therapieentscheidung zu treffen.

5.13 Rezidiv

Um die initial gestellte Frage zu beantworten, ob die unterschiedlichen klinischen und pathologischen Parameter einen Einfluss auf die Rezidivwahrscheinlichkeit haben, wurden nur diejenigen Patient:innen betrachtet, die eine kurativ intendierte Therapie erhielten, da diese die Chance auf Tumorfreiheit und somit die Entwicklung eines Rezidives im Verlauf hatten. Bei den initial durchgeführten Analysen ergaben sich unerwartete Ergebnisse. Unter anderem konnten die Annahmen, dass mit Vorliegen von Lymphknotenmetastasen, einer Lymphgefäßinvasion oder eines positiven Resektionsrandes die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv nach erfolgter Behandlung steigt, nicht bestätigt werden. Es zeigten sich sogar divergente Ergebnisse mit einer Verringerung des Rezidivrisikos bei Vorliegen der genannten Faktoren.

Es lässt sich vermuten, dass ein nicht korrigierbarer und nicht beeinflussbarer Störfaktor (Confounder) auf die Patient:innen mit Rezidiv einwirkte, der zu den genannten Ergebnissen führte. Des Weiteren muss beachtet werden, dass die Dokumentation bezüglich der Chemotherapien sowohl im Krebsregister Sachsen Anhalt als auch in den angeforderten Papierakten zum Teil unvollständig war, was ebenfalls zu einer Verzerrung der Ergebnisse beigetragen haben könnte. Daher wurden die Ergebnisse in dieser Arbeit nicht aufgeführt.

Sollte die Fragestellung Gegenstand weiterer Forschung sein, wäre es sicherlich von Vorteil, eine prospektive Studie durchzuführen, um die hier bestehende Problematik einer retrospektiven Datenerhebung zu umgehen.

5.14 Stärken und Grenzen der Arbeit

Eine Stärke der Studie ist, dass sie zu einer der ersten Arbeiten gehört, die das neue TNM-Klassifikationssystem angewendet hat. Als weitere Innovation wurde der Einfluss der Thrombozyten auf die Tumorpathologie des duktales Adenokarzinoms des Pankreas genauer betrachtet.

Jedoch weist diese Arbeit auch einige relevante Einschränkungen auf. Zunächst handelt es sich um ein retrospektives Studiendesign. Die erhobenen Daten wurden aus digitalen sowie nicht-digitalen Patientenakten sowie Listen des Krebsregisters entnommen. Auch

wenn davon auszugehen ist, dass die Listen und Akten kontinuierlich aktualisiert wurden, könnte es zu mangelhafter und fehlerhafter Dokumentation der Daten gekommen sein. Somit könnten die Daten, welche als Grundlage der Arbeit dienen, zum Teil nicht korrekt beziehungsweise unvollständig sein. Des Weiteren mussten Patient:innen, deren Verlauf unzureichend dokumentiert wurde (fehlende Zeit unter Beobachtung), aus der Arbeit ausgeschlossen werden. Dadurch ist es möglich, dass unbeabsichtigt weitere Einflussfaktoren (Confounder) ausgeschlossen wurden, die den weiteren Krankheitsverlauf und somit die Studienergebnisse beeinflusst hätten. Bei der statistischen Analyse führte die retrospektive Betrachtungsweise zu sehr kleinen oder ausgesprochen unterschiedlich großen Untergruppen, die im Extremfall einzelne Krankengeschichten betrachtete und so die Übertragbarkeit auf eine Grundgesamtheit einschränkt. Ein Beispiel wäre hier UICC IA mit nur neun Patient:innen. Außerdem ist die Verallgemeinerbarkeit begrenzt, da es sich in der vorliegenden Arbeit um eine unizentrische Studie handelt.

Des Weiteren ist, wie in Kapitel 5.9 beschrieben, darauf hinzuweisen, dass einige Patienten einen Lewis-negativen-Phänotyp (Le(a-b)-Blutgruppe) tragen und somit kein CA19-9 exprimieren können. Folglich ist eine weitere Einschränkung der vorliegenden Arbeit, dass CA19-9-Nicht-Sekretoren retrospektiv nicht ermittelt und ausgeschlossen wurden.

Darüber hinaus sollte beachtet werden, dass es in der vorliegenden Arbeit kein festgesetztes Studienende gab, woraus unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume resultierten. Folglich besteht eine Rechtszensur in der Lebenszeitanalyse. Diese Zensur könnte durch prospektive Studien mit vorab festgelegten Beobachtungszeiträumen vermieden werden.

6 Zusammenfassung

Im Folgenden sollen die in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse nochmals zusammengefasst, sowie ein Ausblick gegeben werden.

Von den insgesamt 226 eingeschlossenen Patient:innen waren in der vorliegenden Studienpopulation häufiger Männer (n= 122, 54,0%) an einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas erkrankt als Frauen (n= 104, 46,0%).

In der univariaten Analyse (Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. Exakter Test nach Fisher) ergaben sich zwischen den einzelnen klinischen und pathologischen Parametern folgende statistisch signifikante Korrelationen: Die lokale Tumorausdehnung (T) korrelierte mit der Tumordifferenzierung (Grading), der Lymphgefäßinvasion (L), dem Resektionsrand (R), sowie dem Tumormarker CA19-9 ($p= 0,002$; $0,034$; $0,029$; $0,041$). Ebenso zeigte der Lymphknotenstatus (N) signifikante Korrelationen mit der Blutgefäßinvasion (V), der Perineuralscheideninvasion (Pn) sowie dem Resektionsstatus (R) ($p=0,010$; $<0,0001$; $<0,001$). Das Vorhandensein von Fernmetastasen (M1) korrelierte signifikant mit der Perineuralscheideninfiltration und dem Resektionsstatus (R) ($p= 0,013$; $0,032$). Das UICC-Stadium zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit der Lymph- und Blutgefäßinfiltration, der Perineuralscheideninfiltration und dem Resektionsrand ($p= <0,0001$; $0,016$; $<0,0001$; $0,001$). Beim Grading fand sich für den T-Status, den L-Status, den V-Status sowie den Tumormarker CA 19-9 ein positiver Zusammenhang ($p= 0,002$; $0,010$; $0,004$; $0,015$). Zudem korrelierte die Lymphgefäßinvasion (L) mit dem V-Status und dem Pn-Status ($p= <0,0001$; $0,002$). Die Perineuralscheideninfiltration zeigte neben den genannten signifikanten Zusammenhängen eine positive Korrelation mit dem Resektionsrand ($p= 0,001$). Die Thrombozytenzahl korrelierte lediglich signifikant mit dem R-Status ($p=0,022$).

Mittels der Berechnung nach Log-Rank im Rahmen der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse konnten der N-Status ($p=0,015$), der M-Status ($p=0,004$), der UICC-Status ($p=0,010$), der V-Status ($p=0,006$), der Pn-Status ($p=0,014$) sowie der R-Status ($p=0,003$) als signifikante Prädiktoren für das Gesamtüberleben beobachtet werden. In einer nachfolgenden multivariaten Analyse konnten der Resektionsrand (R), der Lymphknotenstatus (N) sowie die Blutgefäßinvasion (V) als stärkste unabhängige Prognosefaktoren identifiziert werden.

Die initiale Fragestellung bezüglich der Rezidivwahrscheinlichkeit konnte in dieser Arbeit nicht abschließend geklärt werden. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ließen sich die für die vorgesehenen Analysen relevanten Parameter nicht vollständig erheben. Zudem konnten mögliche Confounder nicht erfasst werden. Ähnliche Problematik ergab

sich bei der Analyse der Thrombozyten und der Frage nach deren Einfluss auf die Progression des Pankreaskarzinoms. Auch hier wäre es in Zukunft interessant, sich die auf die Thrombozytenzahl einwirkenden Faktoren anzuschauen und die Blutplättchen nicht unabhängig von diesen zu interpretieren.

Zusammenfassend bietet die Studie wichtige Einblicke in die Zusammenhänge zwischen klinischen und pathologischen Faktoren sowie deren Einfluss auf die Prognose des duktales Adenokarzinom des Pankreas. Es ergaben sich in der vorliegenden Arbeit einige signifikante Ergebnisse, die sich zu einem großen Teil auch in der Fachliteratur fanden. Diese sollten aber immer unter Vorbehalt interpretiert werden, da es sich hierbei um eine retrospektive Auswertung von Daten handelt. Jedoch können die Daten Grundlage für weitere prospektive Forschungsprojekte darstellen, um die Fragen bezüglich Progressionsfaktoren, der Rolle der Thrombozyten beim duktales Adenokarzinom des Pankreas sowie der Rezidivwahrscheinlichkeit zu klären. Dies könnte dazu beitragen, Behandlungsstrategien und das Management dieser Erkrankung zu optimieren.

7 Literaturverzeichnis

Abbassi, R., and Algul, H. (2019). Palliative chemotherapy in pancreatic cancer-treatment sequences. *Transl Gastroenterol Hepatol* 4, 56.

Ahmadi, R., Dictus, C., Hartmann, C., Zurn, O., Edler, L., Hartmann, M., Combs, S., Herold-Mende, C., Wirtz, C.R., and Unterberg, A. (2009). Long-term outcome and survival of surgically treated supratentorial low-grade glioma in adult patients. *Acta Neurochir (Wien)* 151, 1359-1365.

Alrawashdeh, W., Jones, R., Dumartin, L., Radon, T.P., Cutillas, P.R., Feakins, R.M., Dmitrovic, B., Demir, I.E., Ceyhan, G.O., and Crnogorac-Jurcevic, T. (2019). Perineural invasion in pancreatic cancer: proteomic analysis and in vitro modelling. *Mol Oncol* 13, 1075-1091.

Ansari, D., Tingstedt, B., Andersson, B., Holmquist, F., Stureson, C., Williamsson, C., Sasor, A., Borg, D., Bauden, M., and Andersson, R. (2016). Pancreatic cancer: yesterday, today and tomorrow. *Future oncology* 12, 1929-1946.

Arnold, M., Abnet, C.C., Neale, R.E., Vignat, J., Giovannucci, E.L., McGlynn, K.A., and Bray, F. (2020). Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology* 159, 335-349 e315.

Azizian, A., Ruhlmann, F., Krause, T., Bernhardt, M., Jo, P., Konig, A., Kleiss, M., Leha, A., Ghadimi, M., and Gaedcke, J. (2020). CA19-9 for detecting recurrence of pancreatic cancer. *Sci Rep* 10, 1332.

Balzano, G., Dugnani, E., Crippa, S., Scavini, M., Pasquale, V., Aleotti, F., Liberati, D., Gandolfi, A., Belfiori, G., Reni, M., *et al.* (2017). A preoperative score to predict early death after pancreatic cancer resection. *Dig Liver Dis* 49, 1050-1056.

Basturk, O., Saka, B., Balci, S., Postlewait, L.M., Knight, J., Goodman, M., Kooby, D., Sarmiento, J.M., El-Rayes, B., Choi, H., *et al.* (2015). Substaging of Lymph Node Status in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Has Strong Prognostic Correlations: Proposal for a Revised N Classification for TNM Staging. *Ann Surg Oncol* 22 Suppl 3, S1187-1195.

Ben, Q., Cai, Q., Li, Z., Yuan, Y., Ning, X., Deng, S., and Wang, K. (2011). The relationship between new-onset diabetes mellitus and pancreatic cancer risk: a case-control study. *Eur J Cancer* 47, 248-254.

Benzel, J., and Fendrich, V. (2018). Familial Pancreatic Cancer. *Oncol Res Treat* 41, 611-618.

Berger, A.C., Meszoely, I.M., Ross, E.A., Watson, J.C., and Hoffman, J.P. (2004). Undetectable preoperative levels of serum CA 19-9 correlate with improved survival for patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 11, 644-649.

Boeck, S., Stieber, P., Holdenrieder, S., Wilkowski, R., and Heinemann, V. (2006). Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer. *Oncology* 70, 255-264.

Bond-Smith, G., Banga, N., Hammond, T.M., and Imber, C.J. (2012). Pancreatic adenocarcinoma. *BMJ* 344, e2476.

- Bosetti, C., Lucenteforte, E., Silverman, D.T., Petersen, G., Bracci, P.M., Ji, B.T., Negri, E., Li, D., Risch, H.A., Olson, S.H., *et al.* (2012). Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol* 23, 1880-1888.
- Bottger, T.C., Storkel, S., Wellek, S., Stockle, M., and Junginger, T. (1994). Factors influencing survival after resection of pancreatic cancer. A DNA analysis and a histomorphologic study. *Cancer* 73, 63-73.
- Brown, K.M., Domin, C., Aranha, G.V., Yong, S., and Shoup, M. (2005). Increased preoperative platelet count is associated with decreased survival after resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 189, 278-282.
- Buchs, N.C., Chilcott, M., Poletti, P.A., Buhler, L.H., and Morel, P. (2010). Vascular invasion in pancreatic cancer: Imaging modalities, preoperative diagnosis and surgical management. *World J Gastroenterol* 16, 818-831.
- Butturini, G., Stocken, D.D., Wente, M.N., Jeekel, H., Klinkenbijn, J.H., Bakkevold, K.E., Takada, T., Amano, H., Dervenis, C., Bassi, C., *et al.* (2008). Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 143, 75-83; discussion 83.
- Cameron, J.L., Crist, D.W., Sitzmann, J.V., Hruban, R.H., Boitnott, J.K., Seidler, A.J., and Coleman, J. (1991). Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 161, 120-124; discussion 124-125.
- Chari, S.T., Leibson, C.L., Rabe, K.G., Ransom, J., de Andrade, M., and Petersen, G.M. (2005). Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 129, 504-511.
- Cho, M.S., Noh, K., Haemmerle, M., Li, D., Park, H., Hu, Q., Hisamatsu, T., Mitamura, T., Mak, S.L.C., Kunapuli, S., *et al.* (2017). Role of ADP receptors on platelets in the growth of ovarian cancer. *Blood* 130, 1235-1242.
- Chu, G.C., Kimmelman, A.C., Hezel, A.F., and DePinho, R.A. (2007). Stromal biology of pancreatic cancer. *J Cell Biochem* 101, 887-907.
- Chu, L.C., Goggins, M.G., and Fishman, E.K. (2017). Diagnosis and Detection of Pancreatic Cancer. *Cancer J* 23, 333-342.
- Cleary, S.P., Gryfe, R., Guindi, M., Greig, P., Smith, L., Mackenzie, R., Strasberg, S., Hanna, S., Taylor, B., Langer, B., *et al.* (2004). Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: analysis of actual 5-year survivors. *J Am Coll Surg* 198, 722-731.
- Crippa, S., Partelli, S., Zamboni, G., Barugola, G., Capelli, P., Inama, M., Bassi, C., Pederzoli, P., and Falconi, M. (2012). Poorly differentiated resectable pancreatic cancer: is upfront resection worthwhile? *Surgery* 152, S112-119.
- Crippa, S., Pergolini, I., Javed, A.A., Honselmann, K.C., Weiss, M.J., Di Salvo, F., Burkhart, R., Zamboni, G., Belfiori, G., Ferrone, C.R., *et al.* (2020). Implications of Perineural Invasion on Disease Recurrence and Survival After Pancreatectomy for Pancreatic Head Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*.

- de Jong, M.C., Li, F., Cameron, J.L., Wolfgang, C.L., Edil, B.H., Herman, J.M., Choti, M.A., Eckhauser, F., Hirose, K., Schulick, R.D., *et al.* (2011). Re-evaluating the impact of tumor size on survival following pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 103, 656-662.
- Distler, M., Ruckert, F., Hunger, M., Kersting, S., Pilarsky, C., Saeger, H.D., and Grutzmann, R. (2013). Evaluation of survival in patients after pancreatic head resection for ductal adenocarcinoma. *BMC Surg* 13, 12.
- Dominguez, I., Crippa, S., Thayer, S.P., Hung, Y.P., Ferrone, C.R., Warshaw, A.L., and Fernandez-Del Castillo, C. (2008). Preoperative platelet count and survival prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Surg* 32, 1051-1056.
- Duffy, M.J. (2001). Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 47, 624-630.
- Egan, K., Cooke, N., and Kenny, D. (2014). Living in shear: platelets protect cancer cells from shear induced damage. *Clin Exp Metastasis* 31, 697-704.
- Epstein, J.D., Kozak, G., Fong, Z.V., He, J., Javed, A.A., Joneja, U., Jiang, W., Ferrone, C.R., Lillemoe, K.D., Cameron, J.L., *et al.* (2017). Microscopic lymphovascular invasion is an independent predictor of survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 116, 658-664.
- Erkan, M., Hausmann, S., Michalski, C.W., Fingerle, A.A., Dobritz, M., Kleeff, J., and Friess, H. (2012). The role of stroma in pancreatic cancer: diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9, 454-467.
- Erkan, M., Reiser-Erkan, C., Michalski, C.W., and Kleeff, J. (2010). Tumor microenvironment and progression of pancreatic cancer. *Exp Oncol* 32, 128-131.
- Esposito, I., Kleeff, J., Bergmann, F., Reiser, C., Herpel, E., Friess, H., Schirmacher, P., and Buchler, M.W. (2008). Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol* 15, 1651-1660.
- Esposito, I., Segler, A., Steiger, K., and Kloppel, G. (2015). Pathology, genetics and precursors of human and experimental pancreatic neoplasms: An update. *Pancreatology* 15, 598-610.
- Faik, J. (2018). Statistik mit SPSS für Dummies, Vol 1st (Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH&Co.KGaA).
- Ferrone, C.R., Finkelstein, D.M., Thayer, S.P., Muzikansky, A., Fernandez-delCastillo, C., and Warshaw, A.L. (2006). Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 24, 2897-2902.
- Ferrone, C.R., Pieretti-Vanmarcke, R., Bloom, J.P., Zheng, H., Szymonifka, J., Wargo, J.A., Thayer, S.P., Lauwers, G.Y., Deshpande, V., Mino-Kenudson, M., *et al.* (2012). Pancreatic ductal adenocarcinoma: long-term survival does not equal cure. *Surgery* 152, S43-49.
- Fink, D.M., Steele, M.M., and Hollingsworth, M.A. (2016). The lymphatic system and pancreatic cancer. *Cancer Lett* 381, 217-236.

- Fras, I., Litin, E.M., and Pearson, J.S. (1967). Comparison of psychiatric symptoms in carcinoma of the pancreas with those in some other intra-abdominal neoplasms. *Am J Psychiatry* 123, 1553-1562.
- Friess, H., Kleeff, J., Fischer, L., Muller, M., and Buchler, M.W. (2003). Surgical standard therapy for cancer of the pancreas. *Chirurg* 74, 183-190.
- Garcea, G., Dennison, A.R., Pattenden, C.J., Neal, C.P., Sutton, C.D., and Berry, D.P. (2008). Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature. *JOP* 9, 99-132.
- Gay, L.J., and Felding-Habermann, B. (2011). Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer* 11, 123-134.
- Gebhardt, C., Meyer, W., Reichel, M., and Wunsch, P.H. (2000). Prognostic factors in the operative treatment of ductal pancreatic carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 385, 14-20.
- Gheorghe, G., Bungau, S., Ilie, M., Behl, T., Vesa, C.M., Brisc, C., Bacalbasa, N., Turi, V., Costache, R.S., and Diaconu, C.C. (2020). Early Diagnosis of Pancreatic Cancer: The Key for Survival. *Diagnostics (Basel)* 10.
- Gremmel, T., Frelinger, A.L., 3rd, and Michelson, A.D. (2016). Platelet Physiology. *Semin Thromb Hemost* 42, 191-204.
- Guo, Y., Liu, W., and Wu, J. (2016). Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer risk: A meta-analysis. *Journal of cancer research and therapeutics* 12, 229.
- Häberle, L., and Esposito, I. (2020). Circumferential resection margin (CRM) in pancreatic cancer. *Surgery in Practice and Science* 1, 100006.
- Haeberle, L., and Esposito, I. (2019). Pathology of pancreatic cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 4, 50.
- Haemmerle, M., Stone, R.L., Menter, D.G., Afshar-Kharghan, V., and Sood, A.K. (2018). The Platelet Lifeline to Cancer: Challenges and Opportunities. *Cancer Cell* 33, 965-983.
- Han, S.S., Jang, J.Y., Kim, S.W., Kim, W.H., Lee, K.U., and Park, Y.H. (2006). Analysis of long-term survivors after surgical resection for pancreatic cancer. *Pancreas* 32, 271-275.
- Hartwig, W., Hackert, T., Hinz, U., Gluth, A., Bergmann, F., Strobel, O., Buchler, M.W., and Werner, J. (2011). Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann Surg* 254, 311-319.
- Hassan, M.M., Bondy, M.L., Wolff, R.A., Abbruzzese, J.L., Vauthey, J.N., Pisters, P.W., Evans, D.B., Khan, R., Chou, T.H., Lenzi, R., *et al.* (2007). Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. *Am J Gastroenterol* 102, 2696-2707.
- Heinrich, S., and Lang, H. (2017). Neoadjuvant Therapy of Pancreatic Cancer: Definitions and Benefits. *Int J Mol Sci* 18.
- Helm, J., Centeno, B.A., Coppola, D., Melis, M., Lloyd, M., Park, J.Y., Chen, D.T., and Malafa, M.P. (2009). Histologic characteristics enhance predictive value of American

- Joint Committee on Cancer staging in resectable pancreas cancer. *Cancer* 115, 4080-4089.
- Hermanek, P. (1998). Pathology and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 383, 116-120.
- Herold, D.m.G. (2019). *Innere Medizin* (Köln: Herold Verlag).
- Hess, V., Glimelius, B., Grawe, P., Dietrich, D., Bodoky, G., Ruhstaller, T., Bajetta, E., Saletti, P., Figer, A., Scheithauer, W., *et al.* (2008). CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 9, 132-138.
- Hidalgo, M. (2010). Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 362, 1605-1617.
- Hirai, I., Kimura, W., Ozawa, K., Kudo, S., Suto, K., Kuzu, H., and Fuse, A. (2002). Perineural invasion in pancreatic cancer. *Pancreas* 24, 15-25.
- Hlavsa, J., Cecka, F., Zaruba, P., Zajak, J., Gurlich, R., Strnad, R., Pavlik, T., Kala, Z., and Lovecek, M. (2018). Tumor grade as significant prognostic factor in pancreatic cancer: validation of a novel TNMG staging system. *Neoplasma* 65, 637-643.
- Holinstat, M. (2017). Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev* 36, 195-198.
- Hruban, R.H., Wilentz, R.E., and Kern, S.E. (2000). Genetic progression in the pancreatic ducts. *Am J Pathol* 156, 1821-1825.
- Ikeda, M., Furukawa, H., Imamura, H., Shimizu, J., Ishida, H., Masutani, S., Tatsuta, M., and Satomi, T. (2002). Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 9, 287-291.
- Italiano, J.E., Jr., Richardson, J.L., Patel-Hett, S., Battinelli, E., Zaslavsky, A., Short, S., Ryeom, S., Folkman, J., and Klement, G.L. (2008). Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood* 111, 1227-1233.
- Jia, L., Jiang, S.M., Shang, Y.Y., Huang, Y.X., Li, Y.J., Xie, D.R., Huang, K.H., and Zhi, F.C. (2010). Investigation of the incidence of pancreatic cancer-related depression and its relationship with the quality of life of patients. *Digestion* 82, 4-9.
- Jurk, K. (2021). Thrombozytopenie. *MMW-Fortschritte der Medizin* 163, 60-62.
- Kanda, M., Fujii, T., Nagai, S., Kodera, Y., Kanzaki, A., Sahin, T.T., Hayashi, M., Yamada, S., Sugimoto, H., Nomoto, S., *et al.* (2011). Pattern of lymph node metastasis spread in pancreatic cancer. *Pancreas* 40, 951-955.
- Kang, C.M., Kim, J.Y., Choi, G.H., Kim, K.S., Choi, J.S., Lee, W.J., and Kim, B.R. (2007). The use of adjusted preoperative CA 19-9 to predict the recurrence of resectable pancreatic cancer. *J Surg Res* 140, 31-35.
- Karachristos, A., Scarneas, N., and Hoffman, J.P. (2005). CA 19-9 levels predict results of staging laparoscopy in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 9, 1286-1292.

- Khorana, A.A., Kuderer, N.M., Culakova, E., Lyman, G.H., and Francis, C.W. (2008). Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 111, 4902-4907.
- Kim, J.K., DePeralta, D.K., Ogami, T., Denbo, J.W., Pimiento, J., Hodul, P.J., Malafa, M.P., Kim, D.W., Fleming, J.B., and Powers, B.D. (2020). Cancer outcomes are independent of preoperative CA 19-9 in anatomically resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: A retrospective cohort analysis. *J Surg Oncol* 122, 1074-1083.
- Kim, K.S., Kwon, J., Kim, K., and Chie, E.K. (2017). Impact of Resection Margin Distance on Survival of Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Res Treat* 49, 824-833.
- Kim, V.M., and Ahuja, N. (2015). Early detection of pancreatic cancer. *Chin J Cancer Res* 27, 321-331.
- Kitano, M., Yoshida, T., Itonaga, M., Tamura, T., Hatamaru, K., and Yamashita, Y. (2019). Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 54, 19-32.
- Klaiber, U., Leonhardt, C.S., Strobel, O., Tjaden, C., Hackert, T., and Neoptolemos, J.P. (2018). Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg* 403, 917-932.
- Kleeff, J., Korc, M., Apte, M., La Vecchia, C., Johnson, C.D., Biankin, A.V., Neale, R.E., Tempero, M., Tuveson, D.A., Hruban, R.H., *et al.* (2016). Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2, 16022.
- Kolb, A., Kleeff, J., Friess, H., and Buchler, M.W. (2007). [The effect of R1 resection in the hepatobiliary pancreatic system]. *Chirurg* 78, 802-809.
- Kopp, H.G., Placke, T., and Salih, H.R. (2009). Platelet-derived transforming growth factor-beta down-regulates NKG2D thereby inhibiting natural killer cell antitumor reactivity. *Cancer Res* 69, 7775-7783.
- Korc, M. (2007). Pancreatic cancer-associated stroma production. *Am J Surg* 194, S84-86.
- Kota, J., Hancock, J., Kwon, J., and Korc, M. (2017). Pancreatic cancer: Stroma and its current and emerging targeted therapies. *Cancer Lett* 391, 38-49.
- Kowalchuk, R.O., Lester, S.C., Graham, R.P., Harmsen, W.S., Zhang, L., Halfdanarson, T.R., Smoot, R.L., Gits, H.C., Ma, W.W., Owen, D., *et al.* (2021). Predicting Adverse Pathologic Features and Clinical Outcomes of Resectable Pancreas Cancer With Preoperative CA 19-9. *Front Oncol* 11, 651119.
- Labelle, M., Begum, S., and Hynes, R.O. (2011). Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell* 20, 576-590.
- Labelle, M., Begum, S., and Hynes, R.O. (2014). Platelets guide the formation of early metastatic niches. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111, E3053-3061.

- Larsson, S.C., and Wolk, A. (2012). Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer* 106, 603-607.
- Lee, E.S., and Lee, J.M. (2014). Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state-of-the-art review. *World J Gastroenterol* 20, 7864-7877.
- Lefrancais, E., Ortiz-Munoz, G., Caudrillier, A., Mallavia, B., Liu, F., Sayah, D.M., Thornton, E.E., Headley, M.B., David, T., Coughlin, S.R., *et al.* (2017). The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature* 544, 105-109.
- Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF (2021). S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 2.0, AWMF Registernummer: 032-01 00L. Aufgerufen am 18.02.2023. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinie/pankreaskarzinom/>.
- Li, H., Zeng, M.S., Zhou, K.R., Jin, D.Y., and Lou, W.H. (2006). Pancreatic adenocarcinoma: signs of vascular invasion determined by multi-detector row CT. *Br J Radiol* 79, 880-887.
- Li, N. (2016). Platelets in cancer metastasis: To help the "villain" to do evil. *Int J Cancer* 138, 2078-2087.
- Liang, D., Shi, S., Xu, J., Zhang, B., Qin, Y., Ji, S., Xu, W., Liu, J., Liu, L., Liu, C., *et al.* (2016). New insights into perineural invasion of pancreatic cancer: More than pain. *Biochim Biophys Acta* 1865, 111-122.
- Liebl, F., Demir, I.E., Mayer, K., Schuster, T., D'Haese, J.G., Becker, K., Langer, R., Bergmann, F., Wang, K., Rosenberg, R., *et al.* (2014). The impact of neural invasion severity in gastrointestinal malignancies: a clinicopathological study. *Ann Surg* 260, 900-907; discussion 907-908.
- Locker, G.Y., Hamilton, S., Harris, J., Jessup, J.M., Kemeny, N., Macdonald, J.S., Somerfield, M.R., Hayes, D.F., Bast, R.C., Jr., and Asco (2006). ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 24, 5313-5327.
- Loos, M., Friess, H., and Kleeff, J. (2009). Surgery of malignant pancreatic tumors. *Radiologe* 49, 137-143.
- Lowenfels, A.B., and Maisonneuve, P. (2004). Epidemiology and prevention of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 34, 238-244.
- Luketina, R.R., Hackert, T., and Buchler, M.W. (2015). Vascular Resection in Pancreatic Cancer. *Indian J Surg* 77, 381-386.
- Luo, G., Liu, C., Guo, M., Cheng, H., Lu, Y., Jin, K., Liu, L., Long, J., Xu, J., Lu, R., *et al.* (2017). Potential Biomarkers in Lewis Negative Patients With Pancreatic Cancer. *Ann Surg* 265, 800-805.
- Maccioni, F., Martinelli, M., Al Ansari, N., Kagarmanova, A., De Marco, V., Zippi, M., and Marini, M. (2010). Magnetic resonance cholangiography: past, present and future: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 14, 721-725.

- Magruder, J.T., Elahi, D., and Andersen, D.K. (2011). Diabetes and pancreatic cancer: chicken or egg? *Pancreas* 40, 339-351.
- Mai, S., and Inkielewicz-Stepniak, I. (2021). Pancreatic Cancer and Platelets Crosstalk: A Potential Biomarker and Target. *Front Cell Dev Biol* 9, 749689.
- Maitra, A., Adsay, N.V., Argani, P., Iacobuzio-Donahue, C., De Marzo, A., Cameron, J.L., Yeo, C.J., and Hruban, R.H. (2003). Multicomponent analysis of the pancreatic adenocarcinoma progression model using a pancreatic intraepithelial neoplasia tissue microarray. *Mod Pathol* 16, 902-912.
- Maitra, A., Fukushima, N., Takaori, K., and Hruban, R.H. (2005). Precursors to invasive pancreatic cancer. *Adv Anat Pathol* 12, 81-91.
- Maitra, A., Kern, S.E., and Hruban, R.H. (2006). Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 20, 211-226.
- Malleo, G., Maggino, L., Capelli, P., Gulino, F., Segattini, S., Scarpa, A., Bassi, C., Butturini, G., and Salvia, R. (2015). Reappraisal of Nodal Staging and Study of Lymph Node Station Involvement in Pancreaticoduodenectomy with the Standard International Study Group of Pancreatic Surgery Definition of Lymphadenectomy for Cancer. *J Am Coll Surg* 221, 367-379 e364.
- Mammadova-Bach, E., Mangin, P., Lanza, F., and Gachet, C. (2015). Platelets in cancer. From basic research to therapeutic implications. *Hamostaseologie* 35, 325-336.
- Marchegiani, G., Andrianello, S., Malleo, G., De Gregorio, L., Scarpa, A., Mino-Kenudson, M., Maggino, L., Ferrone, C.R., Lillemoe, K.D., Bassi, C., *et al.* (2017). Does Size Matter in Pancreatic Cancer?: Reappraisal of Tumour Dimension as a Predictor of Outcome Beyond the TNM. *Ann Surg* 266, 142-148.
- Mas, L., Schwarz, L., and Bachet, J.B. (2020). Adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer: state of the art and future perspectives. *Curr Opin Oncol* 32, 356-363.
- Masuda, T., Dann, A.M., Elliott, I.A., Baba, H., Kim, S., Sedarat, A., Muthusamy, V.R., Girgis, M.D., Joe Hines, O., Reber, H.A., *et al.* (2018). A Comprehensive Assessment of Accurate Lymph Node Staging and Preoperative Detection in Resected Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Surg* 22, 295-302.
- McGuigan, A., Kelly, P., Turkington, R.C., Jones, C., Coleman, H.G., and McCain, R.S. (2018). Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol* 24, 4846-4861.
- McNicol, A., and Israels, S.J. (2008). Beyond hemostasis: the role of platelets in inflammation, malignancy and infection. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 8, 99-117.
- McWilliams, R.R., Petersen, G.M., Rabe, K.G., Holtegaard, L.M., Lynch, P.J., Bishop, M.D., and Highsmith, W.E., Jr. (2010). Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations and risk for pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 116, 203-209.

- Merseburger, A., Hennenlotter, J., Horstmann, M., Kuczyk, M., and Stenzl, A. (2003). Die Tissue Microarray-Technik als neues. *Journal für Urologie und Urogynäkologie* 10, 6-9.
- Mezouar, S., Frere, C., Darbousset, R., Mege, D., Crescence, L., Dignat-George, F., Panicot-Dubois, L., and Dubois, C. (2016). Role of platelets in cancer and cancer-associated thrombosis: Experimental and clinical evidences. *Thromb Res* 139, 65-76.
- Michalski, C.W., Kleeff, J., Buchler, M.W., and Friess, H. (2007). Surgical therapy of pancreatic carcinoma. *Zentralbl Chir* 132, W86-92.
- Michaud, D.S., Giovannucci, E., Willett, W.C., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., and Fuchs, C.S. (2001). Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 286, 921-929.
- Michl, P., Pauls, S., and Gress, T.M. (2006). Evidence-based diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 20, 227-251.
- Miura, F., Takada, T., Amano, H., Yoshida, M., Furui, S., and Takeshita, K. (2006). Diagnosis of pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 8, 337-342.
- Mizrahi, J.D., Surana, R., Valle, J.W., and Shroff, R.T. (2020). Pancreatic cancer. *Lancet* 395, 2008-2020.
- Modolell, I., Guarner, L., and Malagelada, J.R. (1999). Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. *Ann Oncol* 10 Suppl 4, 82-84.
- Molina, R., Barak, V., van Dalen, A., Duffy, M.J., Einarsson, R., Gion, M., Goike, H., Lamerz, R., Nap, M., Soletormos, G., *et al.* (2005). Tumor markers in breast cancer-European Group on Tumor Markers recommendations. *Tumour Biol* 26, 281-293.
- Munding, J., Uhl, W., and Tannapfel, A. (2011). Aktuelle Daten zur R-Klassifikation des Pankreaskarzinoms: der Abstand zum Resektionsrand als unabhängiger Prognosefaktor? *Zeitschrift für Gastroenterologie* 49, 1423-1427.
- Murakami, Y., Uemura, K., Sudo, T., Hayashidani, Y., Hashimoto, Y., Nakashima, A., Yuasa, Y., Kondo, N., Ohge, H., and Sueda, T. (2010). Number of metastatic lymph nodes, but not lymph node ratio, is an independent prognostic factor after resection of pancreatic carcinoma. *J Am Coll Surg* 211, 196-204.
- Muralidhar, V., Nipp, R.D., Mamon, H.J., Punglia, R.S., Hong, T.S., Ferrone, C., Fernandez-Del Castillo, C., Parikh, A., Nguyen, P.L., and Wo, J.Y. (2018). Association Between Very Small Tumor Size and Decreased Overall Survival in Node-Positive Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol* 25, 4027-4034.
- Nash, G.F., Turner, L.F., Scully, M.F., and Kakkar, A.K. (2002). Platelets and cancer. *Lancet Oncol* 3, 425-430.
- National Heart, L., and Blood Institute (2022). Platelet disorders (National Heart,Lung,and Blood Institute).
- Nieswandt, B., Hafner, M., Echtenacher, B., and Mannel, D.N. (1999). Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Cancer Res* 59, 1295-1300.

O'Morchoe, C.C. (1997). Lymphatic system of the pancreas. *Microsc Res Tech* 37, 456-477.

Oberhuber, G., Steinle, H., Oberhuber, M., and Stättner, S. (2019). Pathologische Standards in der Befundung von Biopsien und Operationspräparaten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 17, 94-100.

Onkopedia-Leitlinien: Pankreaskarzinom (2018). Aufgerufen am 18.02.23 <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@@guideline/html/index.html>.

Pai, R.K., Beck, A.H., Mitchem, J., Linehan, D.C., Chang, D.T., Norton, J.A., and Pai, R.K. (2011). Pattern of lymph node involvement and prognosis in pancreatic adenocarcinoma: direct lymph node invasion has similar survival to node-negative disease. *Am J Surg Pathol* 35, 228-234.

Pakzad, F., Groves, A.M., and Ell, P.J. (2006). The role of positron emission tomography in the management of pancreatic cancer. *Semin Nucl Med* 36, 248-256.

Palacios-Acedo, A.L., Langiu, M., Crescence, L., Mege, D., Dubois, C., and Panicot-Dubois, L. (2022). Platelet and Cancer-Cell Interactions Modulate Cancer-Associated Thrombosis Risk in Different Cancer Types. *Cancers (Basel)* 14.

Palumbo, J.S., Talmage, K.E., Massari, J.V., La Jeunesse, C.M., Flick, M.J., Kombrinck, K.W., Jirouskova, M., and Degen, J.L. (2005). Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood* 105, 178-185.

Pawlik, T.M., Gleisner, A.L., Cameron, J.L., Winter, J.M., Assumpcao, L., Lillemoe, K.D., Wolfgang, C., Hruban, R.H., Schulick, R.D., Yeo, C.J., *et al.* (2007). Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery* 141, 610-618.

Perini, M.V., Montagnini, A.L., Jukemura, J., Penteado, S., Abdo, E.E., Patzina, R., Ceconello, I., and Cunha, J.E. (2008). Clinical and pathologic prognostic factors for curative resection for pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 10, 356-362.

Pfirmsmann, M. (2011). Statistisches Testen in der Onkologie. *Der Onkologe* 17, 337-348.

Plantureux, L., Crescence, L., Dignat-George, F., Panicot-Dubois, L., and Dubois, C. (2018). Effects of platelets on cancer progression. *Thromb Res* 164 *Suppl 1*, S40-S47.

Porta, M., Fabregat, X., Malats, N., Guarner, L., Carrato, A., de Miguel, A., Ruiz, L., Jarrod, M., Costafreda, S., Coll, S., *et al.* (2005). Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* 7, 189-197.

Raimondi, S., Lowenfels, A.B., Morselli-Labate, A.M., Maisonneuve, P., and Pezzilli, R. (2010). Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 24, 349-358.

Rau, B.M., Moritz, K., Schuschon, S., Alsfasser, G., Prall, F., and Klar, E. (2012). R1 resection in pancreatic cancer has significant impact on long-term outcome in standardized pathology modified for routine use. *Surgery* 152, S103-111.

- Rauch, G., Neumann, K., Grittner, U., Hermann, C., and Kruppa, J. (2019). *Medizinische Statistik für Dummies, Vol 1.Auflage* (Weinheim: WILEY-VCH).
- Raut, C.P., Tseng, J.F., Sun, C.C., Wang, H., Wolff, R.A., Crane, C.H., Hwang, R., Vauthey, J.N., Abdalla, E.K., Lee, J.E., *et al.* (2007). Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 246, 52-60.
- Rawla, P., Sunkara, T., and Gaduputi, V. (2019). Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol* 10, 10-27.
- Rehders, A., Stoecklein, N.H., Guray, A., Riediger, R., Alexander, A., and Knoefel, W.T. (2012). Vascular invasion in pancreatic cancer: tumor biology or tumor topography? *Surgery* 152, S143-151.
- Rieder, H., and Bartsch, D.K. (2004). Familial pancreatic cancer. *Fam Cancer* 3, 69-74.
- Riediger, H., Keck, T., Wellner, U., zur Hausen, A., Adam, U., Hopt, U.T., and Makowiec, F. (2009). The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 13, 1337-1344.
- Riedl, J., Pabinger, I., and Ay, C. (2014). Platelets in cancer and thrombosis. *Hamostaseologie* 34, 54-62.
- Robert Koch Institut (2019). *Bauchspeicheldrüsenkrebs (Pankreaskarzinom). Letzte Aktualisierung 30.09.22. Aufgerufen am 12.12.2022*
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs_node.html.
- Rocheffort, M.M., Ankeny, J.S., Kadera, B.E., Donald, G.W., Isacoff, W., Wainberg, Z.A., Hines, O.J., Donahue, T.R., Reber, H.A., and Tomlinson, J.S. (2013). Impact of tumor grade on pancreatic cancer prognosis: validation of a novel TNMG staging system. *Ann Surg Oncol* 20, 4322-4329.
- Sabrkhany, S., Griffioen, A.W., and Oude Egbrink, M.G. (2011). The role of blood platelets in tumor angiogenesis. *Biochim Biophys Acta* 1815, 189-196.
- Saiki, Y., and Horii, A. (2014). Molecular pathology of pancreatic cancer. *Pathol Int* 64, 10-19.
- Schafer, A.I. (2004). Thrombocytosis. *N Engl J Med* 350, 1211-1219.
- Scheufele, F., and Friess, H. (2020). Neoadjuvant treatment of primarily resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *Chirurg* 91, 391-395.
- Schlitter, A.M., and Esposito, I. (2010). Definition of microscopic tumor clearance (r0) in pancreatic cancer resections. *Cancers (Basel)* 2, 2001-2010.
- Schlitter, A.M., Jesinghaus, M., Jager, C., Konukiewitz, B., Muckenhuber, A., Demir, I.E., Bahra, M., Denkert, C., Friess, H., Kloepfel, G., *et al.* (2017a). pT but not pN stage of the 8th TNM classification significantly improves prognostication in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 84, 121-129.
- Schlitter, A.M., Segler, A., Steiger, K., Michalski, C.W., Jager, C., Konukiewitz, B., Pfarr, N., Endris, V., Bettstetter, M., Kong, B., *et al.* (2017b). Molecular, morphological and

- survival analysis of 177 resected pancreatic ductal adenocarcinomas (PDACs): Identification of prognostic subtypes. *Sci Rep* 7, 41064.
- Schorn, S., Demir, I.E., Haller, B., Scheufele, F., Reyes, C.M., Tieftrunk, E., Sargut, M., Goess, R., Friess, H., and Ceyhan, G.O. (2017). The influence of neural invasion on survival and tumor recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma - A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 26, 105-115.
- Shi, C., Hruban, R.H., and Klein, A.P. (2009). Familial pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med* 133, 365-374.
- Sierzega, M., Popiela, T., Kulig, J., and Nowak, K. (2006). The ratio of metastatic/resected lymph nodes is an independent prognostic factor in patients with node-positive pancreatic head cancer. *Pancreas* 33, 240-245.
- Singhi, A.D., Pai, R.K., Kant, J.A., Bartholow, T.L., Zeh, H.J., Lee, K.K., Wijkstrom, M., Yadav, D., Bottino, R., Brand, R.E., *et al.* (2014). The histopathology of PRSS1 hereditary pancreatitis. *Am J Surg Pathol* 38, 346-353.
- Skoda, R.C. (2009). Thrombocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 159-167.
- Smith, R.A., Bosonnet, L., Ghaneh, P., Raraty, M., Sutton, R., Campbell, F., and Neoptolemos, J.P. (2008). Preoperative CA19-9 levels and lymph node ratio are independent predictors of survival in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Dig Surg* 25, 226-232.
- Springfeld, C., Hackert, T., Jager, D., Buchler, M.W., and Neoptolemos, J.P. (2020). Neoadjuvant and adjuvant treatment of pancreatic cancer. *Chirurg* 91, 636-641.
- Springfeld, C., Jager, D., Buchler, M.W., Strobel, O., Hackert, T., Palmer, D.H., and Neoptolemos, J.P. (2019). Chemotherapy for pancreatic cancer. *Presse Med* 48, e159-e174.
- Stolzenberg-Solomon, R.Z., Schairer, C., Moore, S., Hollenbeck, A., and Silverman, D.T. (2013). Lifetime adiposity and risk of pancreatic cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Am J Clin Nutr* 98, 1057-1065.
- Stoyanov, G.S., Dzhankov, D.L., and Tzaneva, M. (2019). Thrombophlebitis Migrans (Trousseau Syndrome) in Pancreatic Adenocarcinoma: An Autopsy Report. *Cureus* 11, e5528.
- Strobel, O., Hinz, U., Gluth, A., Hank, T., Hackert, T., Bergmann, F., Werner, J., and Buchler, M.W. (2015). Pancreatic adenocarcinoma: number of positive nodes allows to distinguish several N categories. *Ann Surg* 261, 961-969.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., and Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 71, 209-249.
- Suzuki, K., Aiura, K., Kitagou, M., Hoshimoto, S., Takahashi, S., Ueda, M., and Kitajima, M. (2004). Platelets counts closely correlate with the disease-free survival interval of pancreatic cancer patients. *Hepatogastroenterology* 51, 847-853.

- Takahashi, H., Katsuta, E., Yan, L., Tokumaru, Y., Katz, M.H.G., and Takabe, K. (2020). Transcriptomic Profile of Lymphovascular Invasion, a Known Risk Factor of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Metastasis. *Cancers (Basel)* 12.
- Tesfamariam, B. (2016). Involvement of platelets in tumor cell metastasis. *Pharmacol Ther* 157, 112-119.
- Tramacere, I., Scotti, L., Jenab, M., Bagnardi, V., Bellocchio, R., Rota, M., Corrao, G., Bravi, F., Boffetta, P., and La Vecchia, C. (2010). Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J Cancer* 126, 1474-1486.
- Tseng, D.S., Molenaar, I.Q., Besselink, M.G., van Eijck, C.H., Borel Rinkes, I.H., and van Santvoort, H.C. (2016). Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Pancreatic or Periampullary Cancer: A Systematic Review. *Pancreas* 45, 325-330.
- Tummers, W.S., Groen, J.V., Sibinga Mulder, B.G., Farina-Sarasqueta, A., Morreau, J., Putter, H., van de Velde, C.J., Vahrmeijer, A.L., Bonsing, B.A., Mieog, J.S., *et al.* (2019). Impact of resection margin status on recurrence and survival in pancreatic cancer surgery. *Br J Surg* 106, 1055-1065.
- van Manen, L., Groen, J.V., Putter, H., Pichler, M., Vahrmeijer, A.L., Bonsing, B.A., and Mieog, J.S.D. (2020a). Stage-Specific Value of Carbohydrate Antigen 19-9 and Carcinoembryonic Antigen Serum Levels on Survival and Recurrence in Pancreatic Cancer: A Single Center Study and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 12.
- van Manen, L., Groen, J.V., Putter, H., Vahrmeijer, A.L., Swijnenburg, R.J., Bonsing, B.A., and Mieog, J.S.D. (2020b). Elevated CEA and CA19-9 serum levels independently predict advanced pancreatic cancer at diagnosis. *Biomarkers* 25, 186-193.
- Verbeke, C.S. (2008). Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer--are we there yet? *Histopathology* 52, 787-796.
- Verbeke, C.S. (2013). Resection margins in pancreatic cancer. *Pathologie* 34 Suppl 2, 241-247.
- Voutsadakis, I.A. (2014). Thrombocytosis as a prognostic marker in gastrointestinal cancers. *World J Gastrointest Oncol* 6, 34-40.
- Wagner, M., Redaelli, C., Lietz, M., Seiler, C.A., Friess, H., and Buchler, M.W. (2004). Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 91, 586-594.
- Wang, H., Gao, J., Bai, M., Liu, R., Li, H., Deng, T., Zhou, L., Han, R., Ge, S., Huang, D., *et al.* (2014). The pretreatment platelet and plasma fibrinogen level correlate with tumor progression and metastasis in patients with pancreatic cancer. *Platelets* 25, 382-387.
- Wasif, N., Ko, C.Y., Farrell, J., Wainberg, Z., Hines, O.J., Reber, H., and Tomlinson, J.S. (2010). Impact of tumor grade on prognosis in pancreatic cancer: should we include grade in AJCC staging? *Ann Surg Oncol* 17, 2312-2320.
- Winter, J.M., Maitra, A., and Yeo, C.J. (2006). Genetics and pathology of pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 8, 324-336.

- Wittekind, C. (2017). *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*, 8th edn (Weinheim: WILEY-VCH).
- Wittekind, C., Compton, C., Quirke, P., Nagtegaal, I., Merkel, S., Hermanek, P., and Sobin, L.H. (2009). A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer* 115, 3483-3488.
- Wolfgang, C.L., Herman, J.M., Laheru, D.A., Klein, A.P., Erdek, M.A., Fishman, E.K., and Hruban, R.H. (2013). Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin* 63, 318-348.
- Wolpin, B.M., Chan, A.T., Hartge, P., Chanock, S.J., Kraft, P., Hunter, D.J., Giovannucci, E.L., and Fuchs, C.S. (2009). ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 101, 424-431.
- World Health Organization (2020). Pancreas. Letzte Aktualisierung 12.2020. Aufgerufen am 19.12.2021. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/13-Pancreas-factsheet.pdf>.
- Wormann, S.M., and Algul, H. (2013). Risk factors and therapeutic targets in pancreatic cancer. *Front Oncol* 3, 282.
- Xu, J.H., Fu, J.J., Wang, X.L., Zhu, J.Y., Ye, X.H., and Chen, S.D. (2013). Hepatitis B or C viral infection and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of observational studies. *World J Gastroenterol* 19, 4234-4241.
- Yamada, M., Sugiura, T., Okamura, Y., Ito, T., Yamamoto, Y., Ashida, R., Sasaki, K., Nagino, M., and Uesaka, K. (2018). Microscopic Venous Invasion in Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol* 25, 1043-1051.
- Yamamoto, T., Yagi, S., Kinoshita, H., Sakamoto, Y., Okada, K., Uryuhara, K., Morimoto, T., Kaihara, S., and Hosotani, R. (2015). Long-term survival after resection of pancreatic cancer: a single-center retrospective analysis. *World J Gastroenterol* 21, 262-268.
- Yekebas, E.F., Bogoevski, D., Cataldegirmen, G., Kunze, C., Marx, A., Vashist, Y.K., Schurr, P.G., Liebl, L., Thielges, S., Gawad, K.A., *et al.* (2008). En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg* 247, 300-309.
- Zhang, J.F., Hua, R., Sun, Y.W., Liu, W., Huo, Y.M., Liu, D.J., and Li, J. (2013). Influence of perineural invasion on survival and recurrence in patients with resected pancreatic cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 14, 5133-5139.
- Zhang, L., Sanagapalli, S., and Stoita, A. (2018a). Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 24, 2047-2060.
- Zhang, S., Huang, X., Tian, Y., Aimaiti, S., Zhang, J., Zhao, J., Chen, Y., and Wang, C. (2018b). Clinicopathologic characteristics, laboratory parameters, treatment protocols, and outcomes of pancreatic cancer: a retrospective cohort study of 1433 patients in China. *PeerJ* 6, e4893.

8 Thesen

1. Männer erkranken häufiger an einem Pankreaskarzinom als Frauen.
2. Der TNM-Status hat einen Einfluss auf die Prognose. Demnach lebten Patient:innen des vorliegenden Studienkollektives mit fehlender Lymphknoten- und Fernmetastasierung signifikant länger. Der T-Status ergab sich als nicht signifikanter Prognosefaktor.
3. Mit zunehmender lokaler Tumorausdehnung nimmt die Wahrscheinlichkeit einer R0-Resektion ab.
4. Eine R0-Resektion war signifikant häufiger bei Patient:innen ohne Lymphknotenmetastasen möglich.
5. Das Vorhandensein einer Perineuralscheideninfiltration führt signifikant häufiger zu einer R1-Resektion und macht somit den Pn-Status zu einem Merkmal einer aggressiven Krebserkrankung.
6. Für die Tumormarker (CEA und CA19-9) sollte, zur besseren interzentrischen Vergleichbarkeit, ein einheitlicher Referenzwert eruiert werden.
7. Der signifikante Zusammenhang einer erhöhten Thrombozytenzahl sowie des R-Status könnte auf einen invasiveren Phänotyp der Karzinome, bedingt durch einen mesenchymalen Phänotyp der Tumorzellen, hindeuten.
8. Patient:innen, die eine Thrombozytose zum Zeitpunkt der Diagnose aufweisen, haben ein tendenziell verkürztes Gesamtüberleben im Vergleich zu Patient:innen mit Thrombozyten im Normbereich.
9. Der Thrombozytenwert sollte nicht unabhängig von möglicherweise beeinflussenden Cofaktoren interpretiert werden.
10. Das retrospektive Studiendesign eignet sich nicht, um die Frage der Rezidivwahrscheinlichkeit valide zu klären.

9 Anhang

Anhangsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	84
Tabellenverzeichnis	85
a.TNM-Klassifikation	87
a.1 Primärtumor (T-Status).....	87
a.2 Lymphknotenstatus (N-Status).....	87
a.3 Fernmetastasen (M-Status).....	87
a.4 Tumorstadium (UICC)	88
a.5 Grading.....	88
a.6 L,-V-, Pn-Status.....	88
a.6.1 L-Status.....	88
a.6.2 V-Status	89
a.6.3 Pn-Status	89
a.7 R-Status.....	89
b.Kreuztabellen	90
b.1 Primärtumor (T-Status).....	90
b.2 Regionäre Lymphknoten (N-Status).....	92
b.3 Fernmetastasen (M-Status).....	95
b.4 Tumorstadium (UICC-Stadium).....	97
b.5 Grading.....	101
b.6 Lymphgefäßinvasion (L-Status).....	104
b.7 Perineurale Invasion (Pn-Status).....	106
b.8 CA19-9	107
b.9 Thrombozyten.....	109
c.multivariate Überlebensanalyse (Cox-Regression).....	110

Abbildungsverzeichnis

Abbildung a1: Häufigkeitsverteilung L-Status * T-Status	90
Abbildung a2: Häufigkeitsverteilung R-Status * T-Status	91
Abbildung a3: Häufigkeitsverteilung V-Status * N-Status	92
Abbildung a4: Häufigkeitsverteilung Pn-Status * N-Status	93
Abbildung a5: Häufigkeitsverteilung R-Status * N-Status	94
Abbildung a6: Häufigkeitsverteilung Pn-Status * M-Status	95
Abbildung a7: Häufigkeitsverteilung R-Status * M-Status.....	96
Abbildung a8: Häufigkeitsverteilung L-Status * UICC-Stadium	97
Abbildung a9: Häufigkeitsverteilung V-Status * UICC-Stadium.....	98
Abbildung a10: Häufigkeitsverteilung Pn-Status * UICC-Stadium	99
Abbildung a11: Häufigkeitsverteilung R-Status * UICC-Stadium.....	100
Abbildung a12: Häufigkeitsverteilung T-Stadium * Grading	101
Abbildung a13: Häufigkeitsverteilung L-Status * Grading	102
Abbildung a14: Häufigkeitsverteilung V-Status * Grading	103
Abbildung a15: Häufigkeitsverteilung V-Status * L-Status.....	104
Abbildung a16: Häufigkeitsverteilung Pn-Status * L-Status	105
Abbildung a17: Häufigkeitsverteilung R-Status * Pn-Status	106
Abbildung a18: Häufigkeitsverteilung T-Status * CA19-9	107
Abbildung a19: Häufigkeitsverteilung Grading * CA19-9.....	108
Abbildung a20: Häufigkeitsverteilung R-Status * Thrombozyten.....	109

Tabellenverzeichnis

Tabelle a1: Primärtumor (T-Status)	87
Tabelle a2: Lymphknotenstatus (N-Status)	87
Tabelle a3: Fernmetastasen (M-Status).....	87
Tabelle a4: Tumorstadium (UICC).....	88
Tabelle a5: Tumordifferenzierung (Grading).....	88
Tabelle a6: Lymphgefäßinvasion (L-Status)	88
Tabelle a7: Blutgefäßinvasion (V-Status)	89
Tabelle a8: Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status)	89
Tabelle a9: Residualtumor (R-Status).....	89
Tabelle a10: Kreuztabelle L-Status * T-Status	90
Tabelle a11: Kreuztabelle R-Status * T-Status.....	91
Tabelle a12: Kreuztabelle V-Status * N-Status	92
Tabelle a13: Kreuztabelle Pn-Status * N-Status.....	93
Tabelle a14: Kreuztabelle R-Status * N-Status	94
Tabelle a15: Kreuztabelle Pn-Status * M-Status	95
Tabelle a16: Kreuztabelle R-Status * M-Status.....	96
Tabelle a17: Kreuztabelle L-Status * UICC-Status	97
Tabelle a18: Kreuztabelle V-Status * UICC-Stadium.....	97
Tabelle a19: Kreuztabelle Pn-Status * UICC-Stadium	99
Tabelle a20: Kreuztabelle R-Status * UICC-Stadium.....	100
Tabelle a21: Kreuztabelle Grading * T-Stadium.....	101
Tabelle a22: Kreuztabelle Grading * L-Status.....	102
Tabelle a23: Kreuztabelle Grading * V-Status	103
Tabelle a24: Kreuztabelle V-Status * L-Status.....	104
Tabelle a25: Kreuztabelle Pn-Status * L-Status	105

Tabelle a26: Kreuztabelle R-Status * Pn-Status.....	106
Tabelle a27: Kreuztabelle T-Status * CA19-9	107
Tabelle a28: Kreuztabelle Grading * CA19-9.....	108
Tabelle a29: Kreuztabelle R-Status * Thrombozyten.....	109
Tabelle a30: Cox-Regression Gesamtüberleben	110

a. TNM-Klassifikation

a.1 Primärtumor (T-Status)

Tabelle a1: Primärtumor (T-Status)

T - Primärtumor	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ*
T1	Tumor 2cm oder weniger in größter Ausdehnung T1a Tumor 0,5cm oder weniger in größter Ausdehnung** T1b Tumor mehr als 0,5 cm aber weniger als 1 cm in größter Ausdehnung** T1c Tumor mehr als 1 cm aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung**
T2	Tumor mehr als 2 cm aber weniger als 4 cm in größter Ausdehnung**
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung**
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus, A. mesenterica superior und/oder A. hepatica communis

* Tis schließt auch Läsionen nach der „PanIN-III“ Klassifikation ein
** Schließt Invasion des peripankreatischen Weichteilgewebes mit ein

a.2 Lymphknotenstatus (N-Status)

Tabelle a2: Lymphknotenstatus (N-Status)

N – Regionäre Lymphknoten	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknotenmetastasen

a.3 Fernmetastasen (M-Status)

Tabelle a3: Fernmetastasen (M-Status)

M – Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

a.4 Tumorstadium (UICC)

Tabelle a4: Tumorstadium (UICC)

UICC - Tumorstadium			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium III	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

a.5 Grading

Tabelle a5: Tumordifferenzierung (Grading)

Tumordifferenzierung (Grading)	
Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	undifferenziert

a.6 L-,V-, Pn-Status

a.6.1 L-Status

Tabelle a6: Lymphgefäßinvasion (L-Status)

Lymphgefäßinvasion (L-Status)	
Lx	Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden
L0	Keine Lymphgefäßinvasion
L1	Lymphgefäßinvasion

a.6.2 V-Status

Tabelle a7: Blutgefäßinvasion (V-Status)

Blutgefäßinvasion (V-Status)	
Vx	Veneninvasion kann nicht beurteilt werden
V0	Keine Veneninvasion
V1	Mikroskopische Veneninvasion
V2	Makroskopische Veneninvasion

a.6.3 Pn-Status

Tabelle a8: Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status)

Perineurale Invasion (Pn-Status)	
Pn0	Keine perineurale Invasion
Pn1	Perineurale Invasion

a.7 R-Status

Tabelle a9: Residualtumor (R-Status)

Residualtumor (R-Status)	
Rx	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

b. Kreuztabellen

b.1 Primärtumor (T-Status)

Tabelle a10: Kreuztabelle L-Status * T-Status

L * T Kreuztabelle			T-Status			
			T1	T2	T3	Gesamt
L-Status	L0	Anzahl	11	34	22	67
		% innerhalb von L	16,4%	50,7%	32,8%	100,0%
		% innerhalb von T	50,0%	32,4%	22,9%	30,0%
	L1	Anzahl	11	71	74	156
		% innerhalb von L	7,1%	45,5%	47,4%	100,0%
		% innerhalb von T	50,0%	67,6%	77,1%	70,0%
Gesamt	Anzahl	22	105	96	223	
	% innerhalb von L	9,9%	47,1%	43,0%	100,0%	
	% innerhalb von T	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

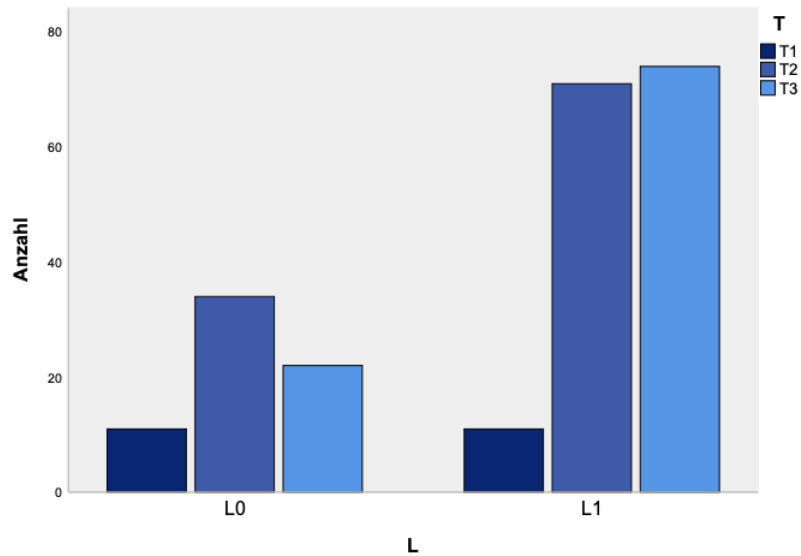


Abbildung a1: Häufigkeitsverteilung L-Status * T-Status

Tabelle a11: Kreuztabelle R-Status * T-Status

R * T Kreuztabelle		T-Status				
		T1	T2	T3	Gesamt	
R-Status	R0	Anzahl	18	83	61	162
		% innerhalb von R	11,1%	51,2%	37,7%	100,0%
		% innerhalb von T1	81,8%	79,0%	63,5%	72,6%
	R1	Anzahl	4	22	35	61
		% innerhalb von R	6,6%	36,1%	57,4%	100,0%
		% innerhalb von T1	18,2%	21,0%	36,5%	27,4%
Gesamt	Anzahl	22	105	96	223	
	% innerhalb von R	9,9%	47,1%	43,0%	100,0%	
	% innerhalb von T1	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

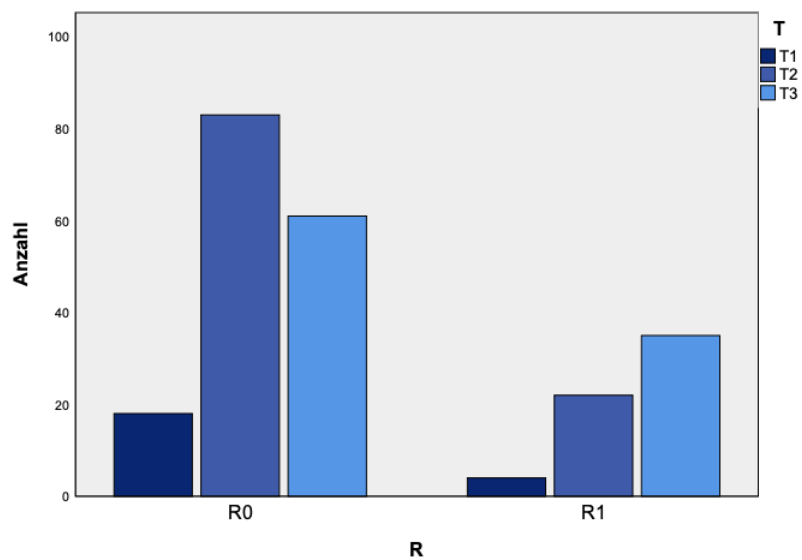


Abbildung a2: Häufigkeitsverteilung R-Status * T-Status

b.2 Regionale Lymphknoten (N-Status)

Tabelle a12: Kreuztabelle V-Status * N-Status

		N-Status				
		N0	N1	N2	Gesamt	
V-Status	V0	Anzahl	50	76	28	154
		% innerhalb von V	32,5%	49,4%	18,2%	100,0%
		% innerhalb von N	78,1%	71,0%	52,8%	68,8%
	V1	Anzahl	14	31	25	70
		% innerhalb von V	20,0%	44,3%	35,7%	100,0%
		% innerhalb von N	21,9%	29,0%	47,2%	31,3%
Gesamt	Anzahl	64	107	53	224	
	% innerhalb von V	28,6%	47,8%	23,7%	100,0%	
	% innerhalb von N	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

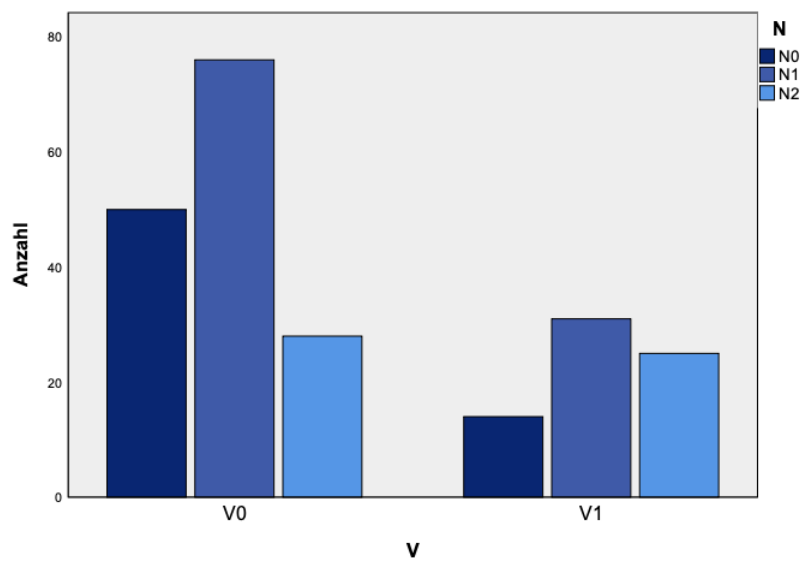


Abbildung a3: Häufigkeitsverteilung V-Status * N-Status

Tabelle a13: Kreuztabelle Pn-Status * N-Status

		N-Status				
		N0	N1	N2		
Pn-Status	Pn0	Anzahl	32	17	10	59
		% innerhalb von Pn	54,2%	28,8%	16,9%	100,0%
		% innerhalb von N	50,0%	16,0%	18,9%	26,5%
	Pn1	Anzahl	32	89	43	164
		% innerhalb von Pn	19,5%	54,3%	26,2%	100,0%
		% innerhalb von N	50,0%	84,0%	81,1%	73,5%
Gesamt	Anzahl	64	106	53	223	
	% innerhalb von Pn	28,7%	47,5%	23,8%	100,0%	
	% innerhalb von N	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

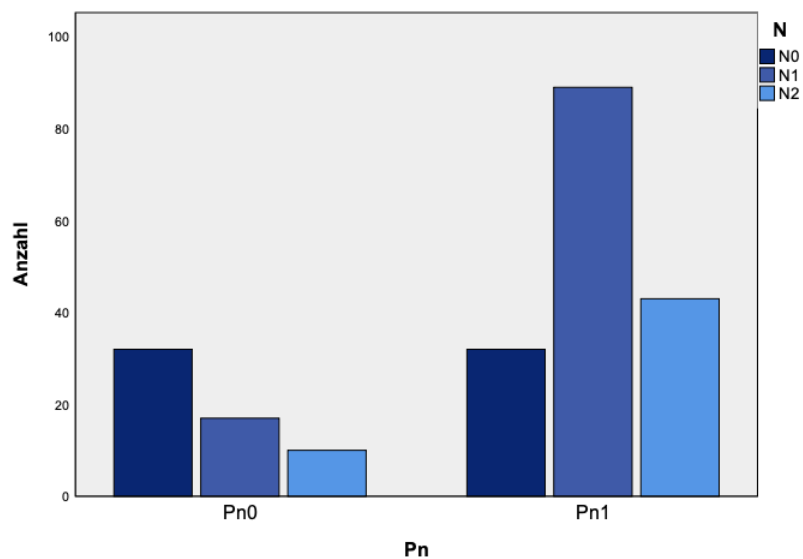


Abbildung a4: Häufigkeitsverteilung Pn-Status * N-Status

Tabelle a14: Kreuztabelle R-Status * N-Status

R * N Kreuztabelle		N-Status				
		N0	N1	N2		
R-Status	R0	Anzahl	58	73	31	162
		% innerhalb von R	35,8%	45,1%	19,1%	100,0%
		% innerhalb von N	90,6%	68,9%	58,5%	72,6%
	R1	Anzahl	6	33	22	61
		% innerhalb von R	9,8%	54,1%	36,1%	100,0%
		% innerhalb von N	9,4%	31,1%	41,5%	27,4%
Gesamt	Anzahl	64	106	53	223	
	% innerhalb von R	28,7%	47,5%	23,8%	100,0%	
	% innerhalb von N	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

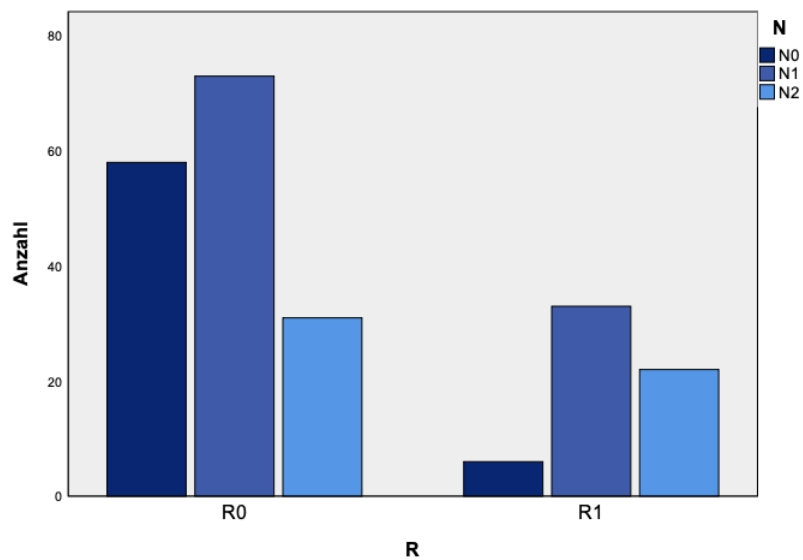


Abbildung a5: Häufigkeitsverteilung R-Status * N-Status

b.3 Fernmetastasen (M-Status)

Tabelle a15: Kreuztabelle Pn-Status * M-Status

Pn * M Kreuztabelle		M-Status			
		M0	M1	Gesamt	
Pn-Status	Pn0	Anzahl	59	0	59
		% innerhalb von Pn	100,0%	0,0%	100,0%
		% innerhalb von M	28,4%	0,0%	26,5%
	Pn1	Anzahl	149	15	164
		% innerhalb von Pn	90,9%	9,1%	100,0%
		% innerhalb von M	71,6%	100,0%	73,5%
Gesamt	Anzahl	208	15	223	
	% innerhalb von Pn	93,3%	6,7%	100,0%	
	% innerhalb von M	100,0%	100,0%	100,0%	

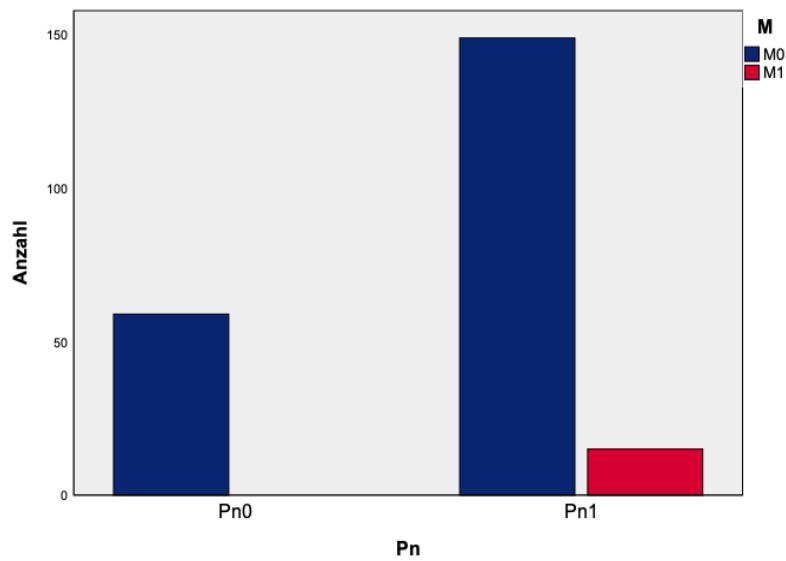


Abbildung a6: Häufigkeitsverteilung Pn-Status * M-Status

Tabelle a16: Kreuztabelle R-Status * M-Status

		M-Status			
		M0	M1	Gesamt	
R-Status	R0	Anzahl	155	7	162
		% innerhalb von R	95,7%	4,3%	100,0%
		% innerhalb von M	74,5%	46,7%	72,6%
	R1	Anzahl	53	8	61
		% innerhalb von R	86,9%	13,1%	100,0%
		% innerhalb von M	25,5%	53,3%	27,4%
Gesamt	Anzahl	208	15	223	
	% innerhalb von R	93,3%	6,7%	100,0%	
	% innerhalb von M	100,0%	100,0%	100,0%	

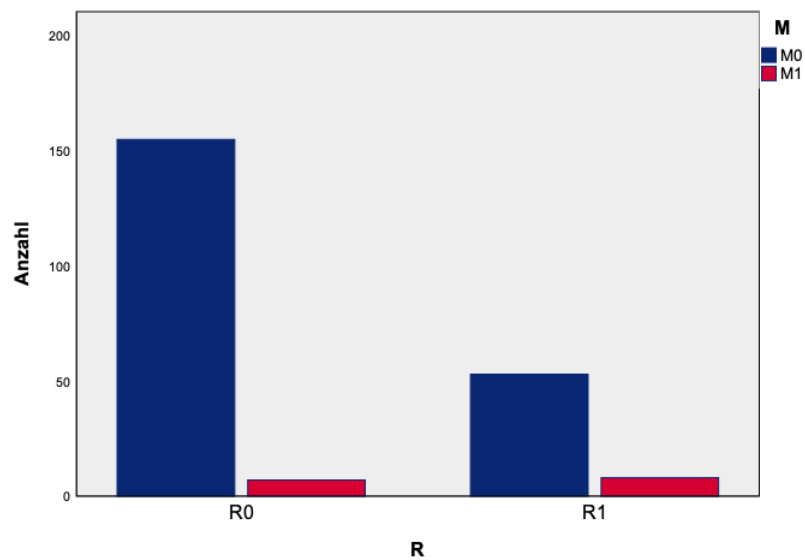


Abbildung a7: Häufigkeitsverteilung R-Status * M-Status

b.4 Tumorstadium (UICC-Stadium)

Tabelle a17: Kreuztabelle L-Status * UICC-Status

L * UICC Kreuztabelle			UICC					Gesamt	
			IA	IB	IIA	IIB	III		IV
L- Status	L0	Anzahl	7	16	9	24	5	6	67
		% innerhalb von L	10,4%	23,9%	13,4%	35,8%	7,5%	9,0%	100,0%
		% innerhalb von UICC	77,8%	50,0%	40,9%	24,0%	10,9%	40,0%	29,9%
	L1	Anzahl	2	16	13	76	41	9	157
		% innerhalb von L	1,3%	10,2%	8,3%	48,4%	26,1%	5,7%	100,0%
		% innerhalb von UICC	22,2%	50,0%	59,1%	76,0%	89,1%	60,0%	70,1%
Gesamt	Anzahl	9	32	22	100	46	15	224	
	% innerhalb von L	4,0%	14,3%	9,8%	44,6%	20,5%	6,7%	100,0%	
	% innerhalb von UICC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

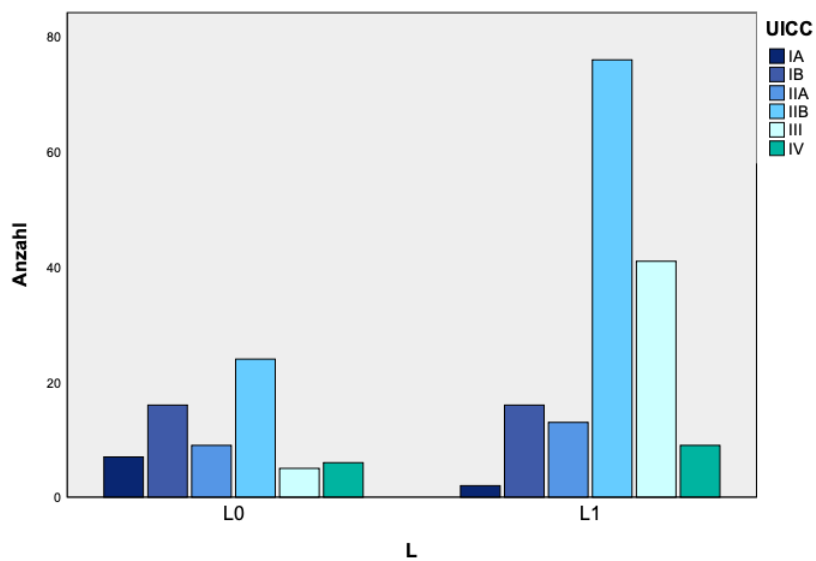


Abbildung a8: Häufigkeitsverteilung L-Status * UICC-Stadium

Tabelle a18: Kreuztabelle V-Status * UICC-Stadium

V * UICC Kreuztabelle			UICC					Gesamt	
			IA	IB	IIA	IIB	III		IV
V- Status	V0	Anzahl	8	27	14	73	25	7	154

	% innerhalb von V	5,2%	17,5%	9,1%	47,4%	16,2%	4,5%	100,0%
	% innerhalb von UICC	88,9%	84,4%	63,6%	73,0%	54,3%	46,7%	68,8%
V1	Anzahl	1	5	8	27	21	8	70
	% innerhalb von V	1,4%	7,1%	11,4%	38,6%	30,0%	11,4%	100,0%
	% innerhalb von UICC	11,1%	15,6%	36,4%	27,0%	45,7%	53,3%	31,3%
Gesamt	Anzahl	9	32	22	100	46	15	224
	% innerhalb von V	4,0%	14,3%	9,8%	44,6%	20,5%	6,7%	100,0%
	% innerhalb von UICC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

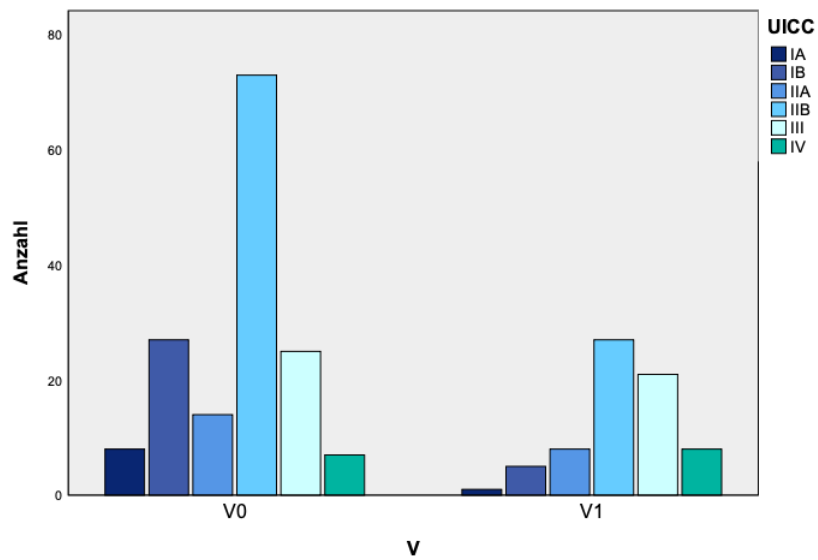


Abbildung 30: Häufigkeitsverteilung V-Status * UICC-Stadium

Tabelle a19: Kreuztabelle Pn-Status * UICC-Stadium

Pn * UICC Kreuztabelle		UICC						Gesamt	
		IA	IB	IIA	IIB	III	IV		
Pn-Status	Pn0	Anzahl	4	18	10	17	10	0	59
		% innerhalb von Pn	6,8%	30,5%	16,9%	28,8%	16,9%	0,0%	100,0%
		% innerhalb von UICC	44,4%	56,3%	45,5%	17,2%	21,7%	0,0%	26,5%
	Pn1	Anzahl	5	14	12	82	36	15	164
		% innerhalb von Pn	3,0%	8,5%	7,3%	50,0%	22,0%	9,1%	100,0%
		% innerhalb von UICC	55,6%	43,8%	54,5%	82,8%	78,3%	100,0%	73,5%
Gesamt		Anzahl	9	32	22	99	46	15	223
		% innerhalb von Pn	4,0%	14,3%	9,9%	44,4%	20,6%	6,7%	100,0%
		% innerhalb von UICC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

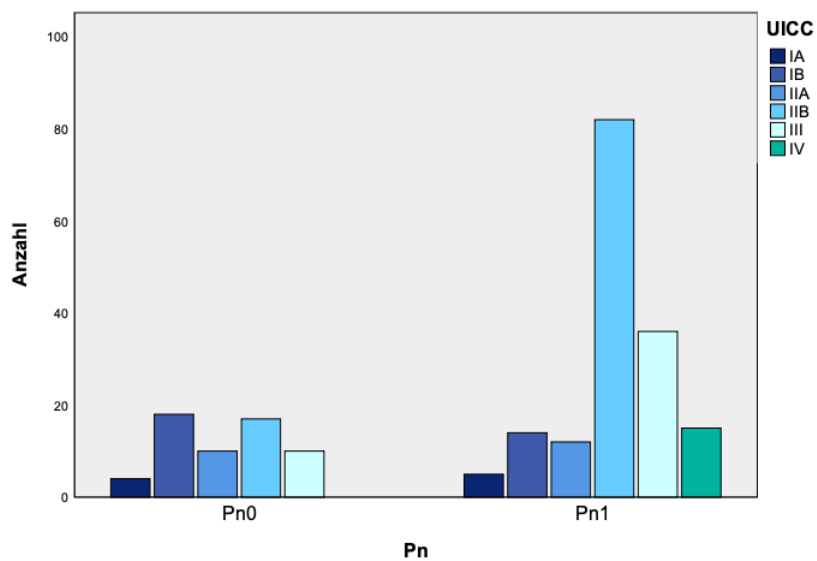


Abbildung a10: Häufigkeitsverteilung Pn-Status * UICC-Stadium

Tabelle a20: Kreuztabelle R-Status * UICC-Stadium

R * UICC Kreuztabelle			UICC						Gesamt
			IA	IB	IIA	IIB	III	IV	
R-Status	R0	Anzahl	7	30	21	69	28	7	162
		% innerhalb von R	4,3%	18,5%	13,0%	42,6%	17,3%	4,3%	100,0%
		% innerhalb von UICC	77,8%	93,8%	95,5%	69,7%	60,9%	46,7%	72,6%
R1	Anzahl	2	2	1	30	18	8	61	
	% innerhalb von R	3,3%	3,3%	1,6%	49,2%	29,5%	13,1%	100,0%	
	% innerhalb von UICC	22,2%	6,3%	4,5%	30,3%	39,1%	53,3%	27,4%	
Gesamt	Anzahl	9	32	22	99	46	15	223	
	% innerhalb von R	4,0%	14,3%	9,9%	44,4%	20,6%	6,7%	100,0%	
	% innerhalb von UICC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

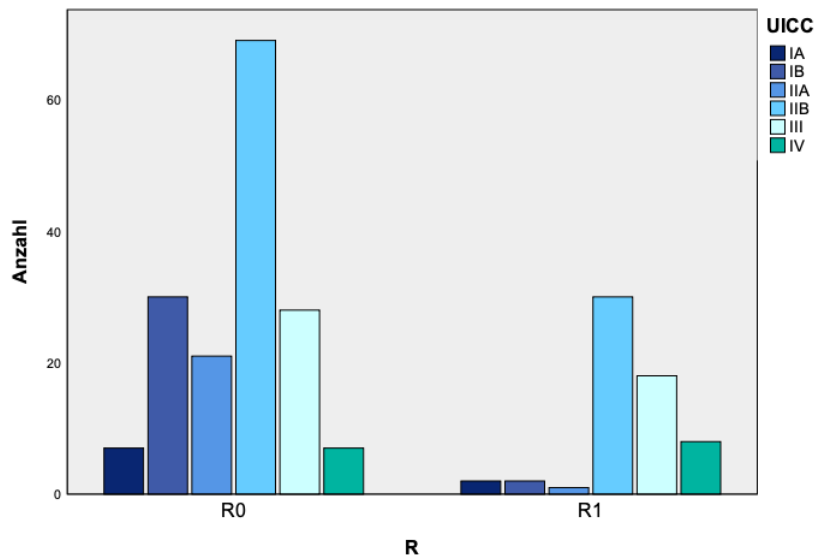


Abbildung a11: Häufigkeitsverteilung R-Status * UICC-Stadium

b.5 Grading

Tabelle a21: Kreuztabelle Grading * T-Stadium

		Grading			
		G1/2	G3/4	Gesamt	
T-Status	T1	Anzahl	14	8	22
		% innerhalb von T	63,6%	36,4%	100,0%
		% innerhalb von Grading	17,1%	5,6%	9,8%
	T2	Anzahl	43	62	105
		% innerhalb von T	41,0%	59,0%	100,0%
		% innerhalb von Grading	52,4%	43,7%	46,9%
	T3	Anzahl	25	72	97
		% innerhalb von T	25,8%	74,2%	100,0%
		% innerhalb von Grading	30,5%	50,7%	43,3%
Gesamt	Anzahl	82	142	224	
	% innerhalb von T	36,6%	63,4%	100,0%	
	% innerhalb von Grading	100,0%	100,0%	100,0%	

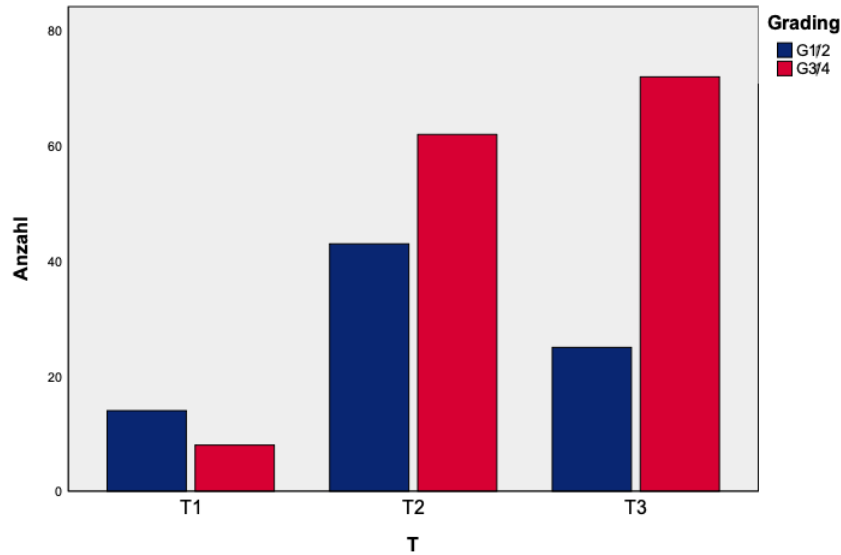


Abbildung a12: Häufigkeitsverteilung T-Stadium * Grading

Tabelle a22: Kreuztabelle Grading * L-Status

		Grading			
		G1/2	G3/4	Gesamt	
L-Status	L0	Anzahl	33	34	67
		% innerhalb von L	49,3%	50,7%	100,0%
		% innerhalb von Grading	40,2%	23,9%	29,9%
	L1	Anzahl	49	108	157
		% innerhalb von L	31,2%	68,8%	100,0%
		% innerhalb von Grading	59,8%	76,1%	70,1%
Gesamt	Anzahl	82	142	224	
	% innerhalb von L	36,6%	63,4%	100,0%	
	% innerhalb von Grading	100,0%	100,0%	100,0%	

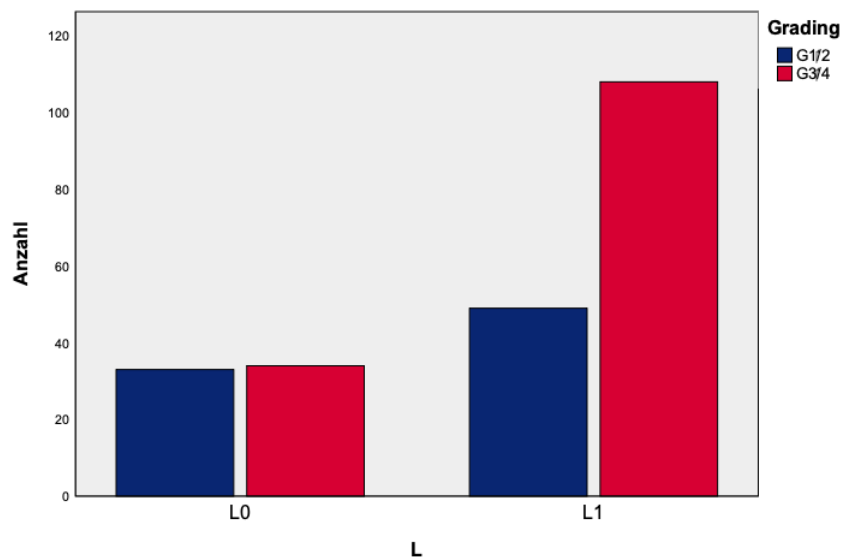


Abbildung a13: Häufigkeitsverteilung L-Status * Grading

Tabelle a23: Kreuztabelle Grading * V-Status

		Grading			
		G1/2	G3/4	Gesamt	
V-Status	V0	Anzahl	66	88	154
		% innerhalb von V	42,9%	57,1%	100,0%
		% innerhalb von Grading	80,5%	62,0%	68,8%
	V1	Anzahl	16	54	70
		% innerhalb von V	22,9%	77,1%	100,0%
		% innerhalb von Grading	19,5%	38,0%	31,3%
Gesamt	Anzahl	82	142	224	
	% innerhalb von V	36,6%	63,4%	100,0%	
	% innerhalb von Grading	100,0%	100,0%	100,0%	

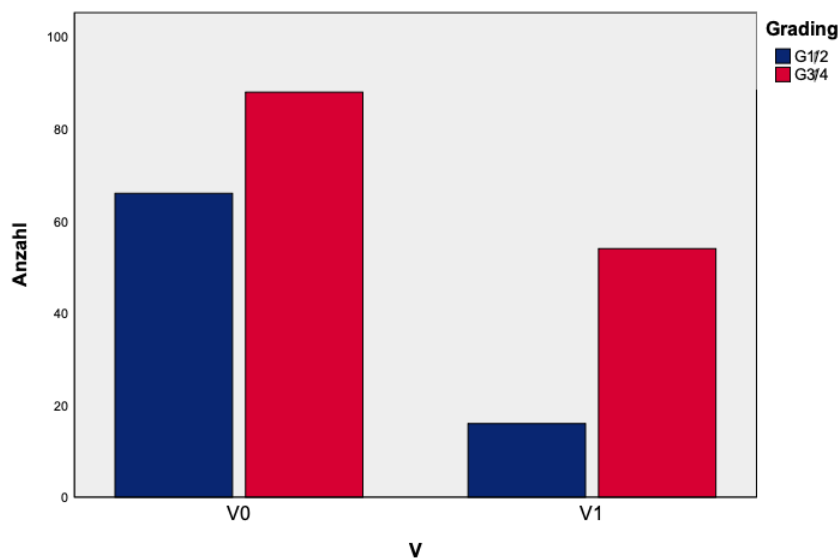


Abbildung 31: Häufigkeitsverteilung V-Status * Grading

b.6 Lymphgefäßinvasion (L-Status)

Tabelle a24: Kreuztabelle V-Status * L-Status

V * L Kreuztabelle		L-Status			Gesamt
		L0	L1		
V-Status	V0	Anzahl	58	96	154
		% innerhalb von V	37,7%	62,3%	100,0%
		% innerhalb von L	86,6%	61,1%	68,8%
	V1	Anzahl	9	61	70
		% innerhalb von V	12,9%	87,1%	100,0%
		% innerhalb von L	13,4%	38,9%	31,3%
Gesamt	Anzahl	67	157	224	
	% innerhalb von V	29,9%	70,1%	100,0%	
	% innerhalb von L	100,0%	100,0%	100,0%	

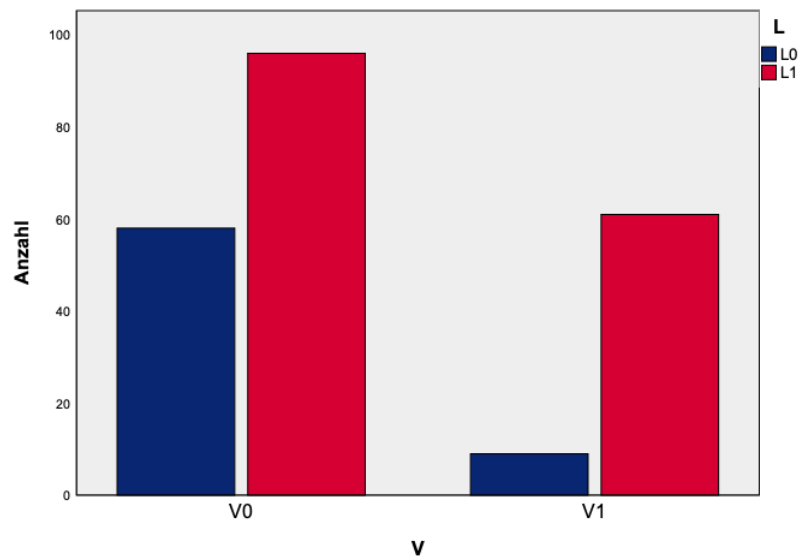


Abbildung a15: Häufigkeitsverteilung V-Status * L-Status

Tabelle a25: Kreuztabelle Pn-Status * L-Status

Pn * L Kreuztabelle		L-Status			
			L0	L1	Gesamt
Pn-Status	Pn0	Anzahl	27	32	59
		% innerhalb von Pn	45,8%	54,2%	100,0%
		% innerhalb von L	40,3%	20,5%	26,5%
	Pn1	Anzahl	40	124	164
		% innerhalb von Pn	24,4%	75,6%	100,0%
		% innerhalb von L	59,7%	79,5%	73,5%
Gesamt	Anzahl	67	156	223	
	% innerhalb von Pn	30,0%	70,0%	100,0%	
	% innerhalb von L	100,0%	100,0%	100,0%	

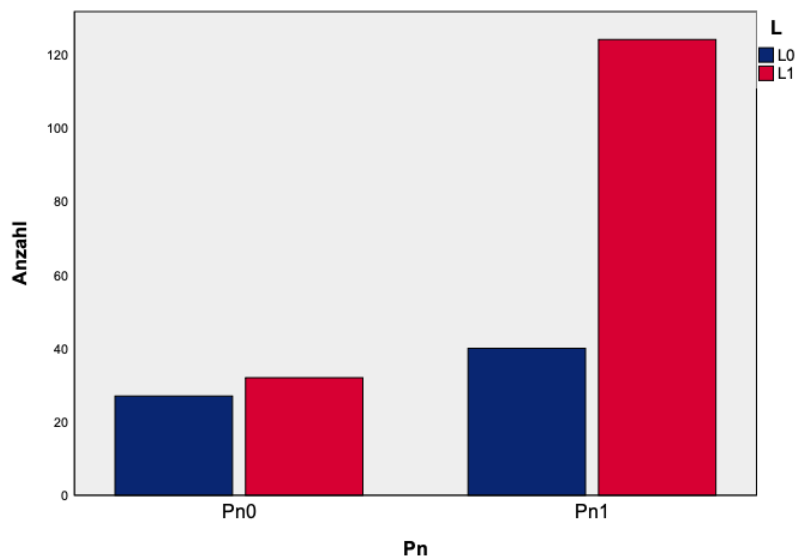


Abbildung a16: Häufigkeitsverteilung Pn-Status * L-Status

b.7 Perineurale Invasion (Pn-Status)

Tabelle a26: Kreuztabelle R-Status * Pn-Status

R * Pn Kreuztabelle		Pn-Status			
		Pn0	Pn1	Gesamt	
R-Status	R0	Anzahl	53	109	162
		% innerhalb von R	32,7%	67,3%	100,0%
		% innerhalb von Pn	89,8%	66,5%	72,6%
	R1	Anzahl	6	55	61
		% innerhalb von R	9,8%	90,2%	100,0%
		% innerhalb von Pn	10,2%	33,5%	27,4%
Gesamt	Anzahl	59	164	223	
	% innerhalb von R	26,5%	73,5%	100,0%	
	% innerhalb von Pn	100,0%	100,0%	100,0%	

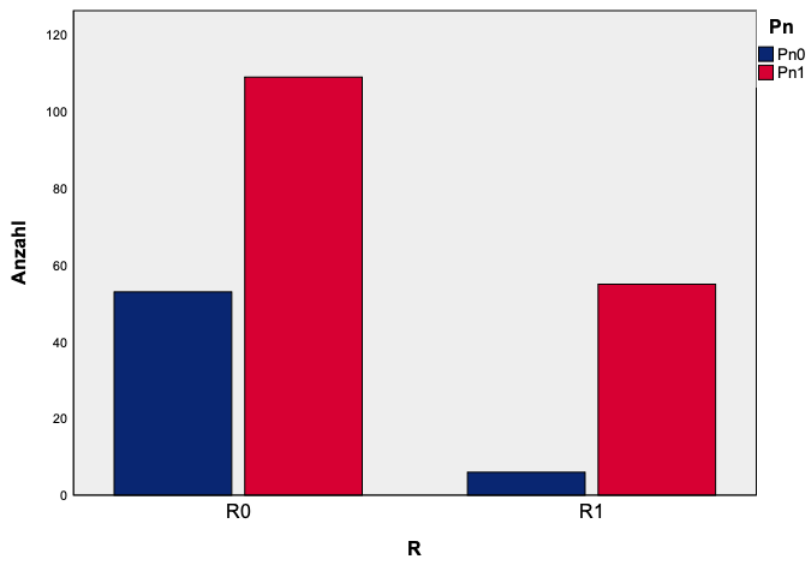


Abbildung a17: Häufigkeitsverteilung R-Status * Pn-Status

b.8 CA19-9

Tabelle a27: Kreuztabelle T-Status * CA19-9

		CA19-9			Gesamt
		< 27U/ml	> 27U/ml		
T-Status	T1	Anzahl	2	11	13
		% innerhalb von T	15,4%	84,6%	100,0%
		% innerhalb von CA19-9	6,7%	8,9%	8,5%
	T2	Anzahl	21	50	71
		% innerhalb von T	29,6%	70,4%	100,0%
		% innerhalb von CA19-9	70,0%	40,7%	46,4%
	T3	Anzahl	7	62	69
		% innerhalb von T	10,1%	89,9%	100,0%
		% innerhalb von CA19-9	23,3%	50,4%	45,1%
Gesamt	Anzahl	30	123	153	
	% innerhalb von T	19,6%	80,4%	100,0%	
	% innerhalb von CA19-9	100,0%	100,0%	100,0%	

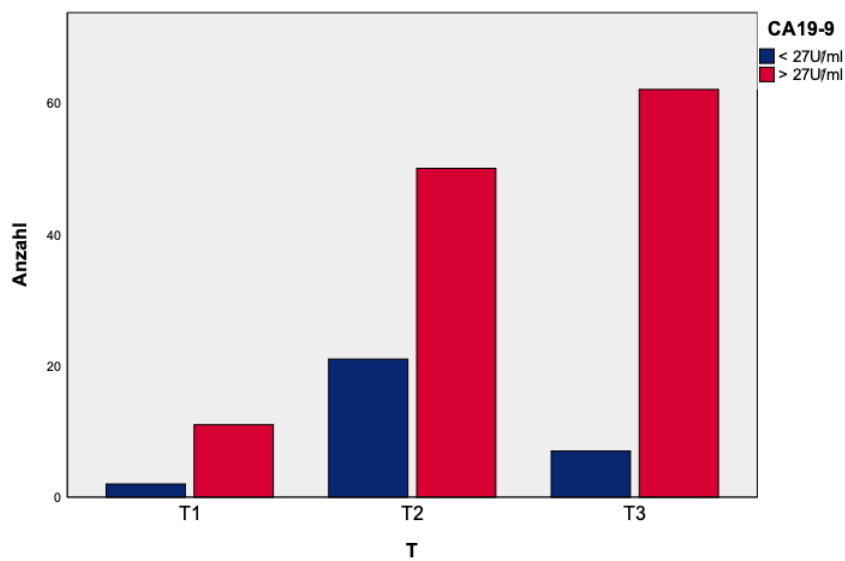


Abbildung a18: Häufigkeitsverteilung T-Status * CA19-9

Tabelle a28: Kreuztabelle Grading * CA19-9

		CA19-9			
			< 27U/ml	> 27U/ml	Gesamt
Grading	G1+2	Anzahl	16	37	53
		% innerhalb von Grading	30,2%	69,8%	100,0%
		% innerhalb von CA19-9	53,3%	29,8%	34,4%
	G3+4	Anzahl	14	87	101
		% innerhalb von Grading	13,9%	86,1%	100,0%
		% innerhalb von CA19-9	46,7%	70,2%	65,6%
Gesamt	Anzahl	30	124	154	
	% innerhalb von Grading	19,5%	80,5%	100,0%	
	% innerhalb von CA19-9	100,0%	100,0%	100,0%	

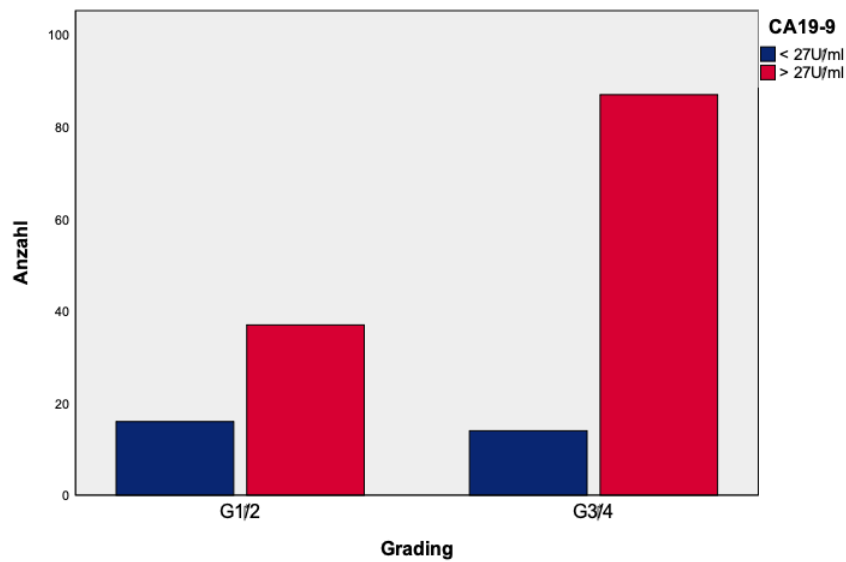


Abbildung a19: Häufigkeitsverteilung Grading * CA19-9

b.9 Thrombozyten

Tabelle a29: Kreuztabelle R-Status * Thrombozyten

		Thrombozyten			
		<450.000/ μ l	>450.000/ μ l	Gesamt	
R-Status	R0	Anzahl	145	13	158
		% innerhalb von R	91,8%	8,2%	100,0%
		% innerhalb von Thrombozyten	71,8%	100,0%	73,5%
	R1	Anzahl	57	0	57
		% innerhalb von R	100,0%	0,0%	100,0%
		% innerhalb von Thrombozyten	28,2%	0,0%	26,5%
Gesamt		Anzahl	202	13	215
		% innerhalb von R	94,0%	6,0%	100,0%
		% innerhalb von Thrombozyten	100,0%	100,0%	100,0%

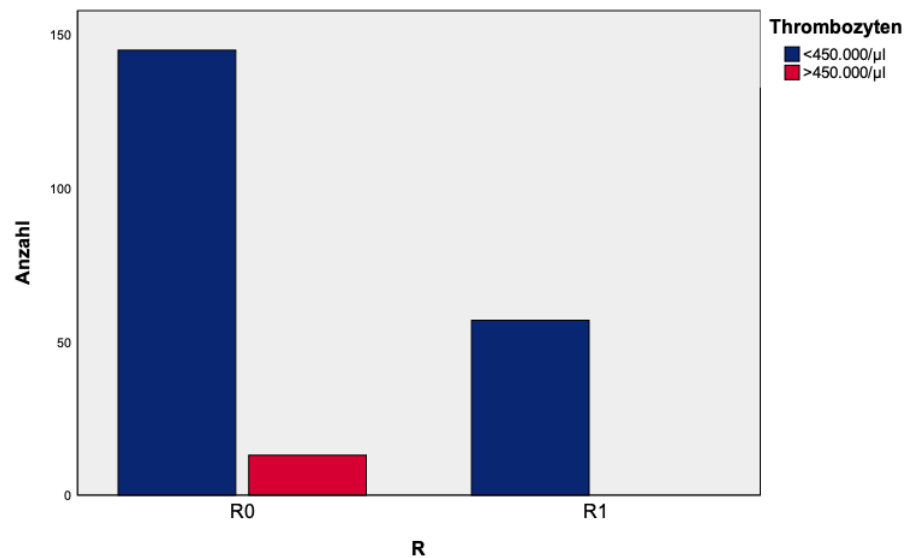


Abbildung a20: Häufigkeitsverteilung R-Status * Thrombozyten

c. multivariate Überlebensanalyse (Cox-Regression)

Tabelle a30: Cox-Regression Gesamtüberleben

Variable	Regressions- koeffizientB	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
				<i>Untere</i>	<i>Obere</i>
N	,219	,064	1,245	,988	1,568
M	,469	,134	1,599	,866	2,954
V	,437	,010	1,548	1,109	2,162
Pn	,228	,216	1,256	,875	1,802
R	,404	,028	1,498	1,044	2,149