

## - Zusammenfassung -

Dr. med. univ. Milena Maria Helena Sachsenmaier

Dr. med.

### **Neoadjuvante Therapie bei primär inoperablem Pankreaskarzinom – Eine retrospektive Datenanalyse über 575 Patienten**

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Thilo Hackert

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas ist eine komplexe und schwer therapierbare Erkrankung mit überaus schlechter Prognose. Die vollständige chirurgische Tumorentfernung gilt als einzige Chance auf ein Langzeitüberleben. Fehlende Frühsymptome, die enge Lagebeziehung zu den großen Viszeralgefäßen und ein aggressives biologisches Tumorverhalten führen frühzeitig zu fortgeschrittenen Krankheitsstadien, welche nur etwa 15-20 % aller Patienten einer primär operativen Therapie zugänglich machen. Während dem Großteil der Patienten aufgrund einer Fernmetastasierung ausschließlich der palliative Therapiepfad offensteht, weisen ca. 30 bis 40 % der Patienten ein borderline-resektables bzw. lokal fortgeschrittenes, irresektables Tumorstadium ohne Fernmetastasierung auf. Das Erreichen einer sekundären Resektabilität bietet diesen Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer rein palliativen Therapie. Vielversprechende Ergebnisse aus Studien zur adjuvanten und palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms haben die Anwendung dieser Modalitäten auch im neoadjuvanten Setting eine plausible Rationale werden lassen. Die neoadjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms als Vorbereitung auf eine Pankreasresektion stützt sich bislang jedoch noch auf eine schwache Evidenz-Grundlage, eindeutige Empfehlungen hinsichtlich eines neoadjuvanten Therapie-Regimes und eines geeigneten Patientenkollektivs für eine solche Therapie lassen sich noch nicht aussprechen. Das Ziel dieser Arbeit war es daher, den Effekt einer neoadjuvanten Therapie in Hinblick auf eine anschließende Resektabilität, das klinikopathologische postoperative Outcome und das Überleben von Patienten mit borderline-resektablen oder lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen zu überprüfen. Die Ergebnisse einer Kombinationschemotherapie nach dem FOLFIRINOX-Schema wurde dabei allen anderen neoadjuvanten Therapien – mit einer Gemcitabin-basierten Radiochemotherapie als größter distinkter Subgruppe – gegenübergestellt. Für die Studie wurde ein Kollektiv von 575 Patienten der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie Heidelberg, welches nach neoadjuvanter Therapie eines lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms im Zeitraum zwischen Oktober 2001 und Juni 2015 operiert wurde, in eine prospektive Datenbank integriert und retrospektiv hinsichtlich statistischer Unterschiede in den Patienten- und Krankheitscharakteristika, den Raten sekundärer Resektionen, histo- und klinikopathologischer Parameter sowie den endgültigen Tumorstadien nach neoadjuvanter Therapie und chirurgischer Resektion analysiert. Im Rahmen eines Follow-ups wurde abschließend eine multivariable

Überlebensanalyse der genannten Parameter mit besonderem Fokus auf die neoadjuvante Therapie sowie die resezierten und explorierten Patienten durchgeführt.

Nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie konnten insgesamt 292 Patienten (50,8 %) des gesamten Patientenkollektivs einer erfolgreichen Pankreas-/Tumorresektion zugeführt werden. Die Baseline-Patientencharakteristika waren überwiegend vergleichbar, wenngleich die Patienten in der FOLFIRINOX-Gruppe signifikant jünger als die Patienten der Gemcitabin/Radiotherapie-Gruppe waren.

Mit einem Anteil von 60,8 % gegenüber 48,0 % wurde in der FOLFIRINOX-Gruppe im Vergleich mit den Gruppen nach Gemcitabin/Radiotherapie bzw. anderen Behandlungen die höchste Resektionsrate erreicht. Nach erfolgter Pankreasresektion wurde im untersuchten Patientenkollektiv keine erhöhte postoperative Morbidität oder Mortalität im Vergleich zur primären Pankreasresektion festgestellt.

Hinsichtlich der postoperativen klinikopathologischen Parameter fanden sich in der FOLFIRINOX-Gruppe signifikant mehr Patienten im UICC-Stadium IV als in den beiden anderen Therapiegruppen. Eine R0-Resektion erreichten 40,8 % der mit FOLFIRINOX behandelten Patienten. Die Rate an Patienten, die postoperativ eine adjuvante Therapie erhielten, war in allen Therapiegruppen gleich.

Das mediane Gesamtüberleben lag bei 15,3 Monaten nach Resektion und bei 8,5 Monaten nach alleiniger Exploration oder Palliativ-Operation ohne Unterschiede zwischen den Neoadjuvanzgruppen. Die 3-Jahres-Überlebensraten lagen bei 28,1 % (FOLFIRINOX), 23,2 % (Gemitabin/Radiotherapie) respektive 19,7 % (andere), die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Eine multivariable Analyse bestätigte eine unabhängige Assoziation von FOLFIRINOX mit einer günstigeren Prognose.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine neoadjuvante Therapie (unabhängig von der Therapiemodalität oder verwendeten Substanz) vor Pankreasresektion sowohl für borderline-resektable als auch lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinome als sicher betrachtet werden kann und dass die neoadjuvante Therapie nach dem FOLFIRINOX-Schema gegenüber anderen Therapie-Regimes in Bezug auf das Erreichen einer erfolgreichen sekundären Pankreasresektion initial inoperabel eingeschätzter Pankreaskarzinome überlegen ist. FOLFIRINOX stellt somit die derzeit wirksamste neoadjuvante Therapie für inoperable Pankreaskarzinome dar und sollte als Erstlinientherapie bei allen Patienten in Betracht gezogen werden, die für dieses Chemotherapie-Schema und eine nachfolgende chirurgische Exploration geeignet sind.