

# **Technische Universität München**

Klinik und Poliklinik für Chirurgie

Klinikum rechts der Isar

der Technischen Universität München

Direktor: Prof. Dr. Helmut Friess

## **Auswirkung von Schmerzen auf die Überlebenszeit beim Pankreaskarzinom und invasiven Intraduktal Papillär Muzinösen Neoplasien**

**Charlotte Leonie Schneider**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

zur Erlangung des akademischen Grades eines

**Doktors der Medizin (Dr. med.)**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Güralp O. Ceyhan
2. Prof. Dr. Helmut Friess

Die Dissertation wurde am 30.07.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.06.2019 angenommen.

Die Ergebnisse der vorgelegten Dissertation wurden in dem wissenschaftlichen Journal  
„Pancreatology“ als Abstract unter folgendem Titel

**„Does pain predict survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma? A  
systematic review and meta-analysis“**

eingereicht und publiziert.

*Für meine Oma Susanne*

# Inhalt

1 Einleitung.....	6
1.1 Das Pankreaskarzinom .....	6
1.2 (invasive) Intraduktal Papillär Muzinöse Neoplasien .....	11
1.3 Schmerzen .....	16
1.3.1 Schmerzcharakterisierung.....	16
1.3.2 Zusammenhang zwischen Schmerzen und neuraler Invasion.....	19
1.3.3 Schmerztherapie .....	21
2 Ziel der Metaanalyse .....	24
3 Material und Methoden .....	25
3.1 Studiendesign .....	25
3.2 Suchstrategien.....	25
3.3 Datenextraktion.....	25
3.5 Überleben.....	26
3.6 Neurale Invasion.....	27
3.7 Rezidivrate .....	27
3.8 Deskriptive Analyse .....	27
3.9 Statistische Analyse .....	28
3.10 Untersuchung des Publikationsbias .....	28
4 Ergebnisse.....	30
4.1 Suchergebnisse und Charakterisierung der eingeschlossenen Studien.....	30
4.2 Zusammenfassung der medianen Überlebenszeit und der 1-,3- und 5-Jahres- Überlebensraten der systematischen Übersichtsarbeit.....	32
4.2.1 Mediane Überlebenszeit .....	36
4.2.2 1-,3- und 5-Jahres-Überlebensraten.....	37
4.3 Übersicht über die einzelnen eingeschlossenen Studien.....	39
4.3.1 Die Auswirkung von Schmerzen auf die Überlebenszeit .....	40
4.3.2 Die Auswirkung von Schmerzen auf die Rezidivrate .....	50
4.4 Der negative Gesamteinfluss von Schmerzen auf die Überlebenszeit in der univariaten Analyse .....	52
4.5 Schmerzen als negativer, unabhängiger Einflussfaktor auf die Überlebenszeit bei Patienten mit PDAC.....	53
4.6 Der Einfluss von Schmerzen auf das krankheitsfreie Überleben bei Patienten mit PDAC.....	55
4.7 Analyse des Publikationsbias.....	56
4.8 Die adjustierten Faktoren in der multivariaten Analyse .....	59

5 Diskussion .....	63
6 Zusammenfassung.....	72
7 Schlussfolgerung.....	73
8 Literaturverzeichnis .....	74
9 Lebenslauf .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
10. Danksagung .....	83

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Pankreaskarzinom

Die Prognose des duktaalen Adenokarzinoms des Pankreas (PDAC) ist trotz intensiver Forschung innerhalb der letzten Dekaden fatal. Mit knapp 46 000 Fällen an Neuerkrankten und ca. 40 000 Todesfällen im Jahr 2014 rangiert es in den USA direkt nach Lungen- bzw. Bronchialkarzinom, Mamma-/ Prostatakarzinom und Colon-/Rektumkarzinom auf Platz 4 der durch bösartige Tumore verursachten Todesursachen (Siegel, Ma et al. 2014). Vergleicht man die Mortalitätsraten über die letzten Jahre hinweg, so fällt auf, dass es bei den anderen Tumoren zu einem erheblichen Rückgang der Todesfälle kam, wohingegen diese beim PDAC durchgehend konstant blieben (Siegel, Ma et al. 2014). So beträgt aktuell die 5-Jahres-Überlebensrate der Erkrankung ca. 5 % (Wolfgang, Herman et al. 2013) und hat sich in den letzten Jahren auch nicht wesentlich verbessert (Gall, Wasan et al. 2015). Ergebnisse von 2012 zeigen, dass -in frühen Stadien diagnostiziert- die 5-Jahres-Prognose auf ca. 22 % ansteigt, während sie in lokal fortgeschrittenen Stadien auf 9 % abfällt. Im metastasierten Stadium beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nur noch 2 % (Siegel, Naishadham et al. 2012). Im Vergleich hierzu werden nach einer Resektion 5-Jahres-Überlebensraten von 11,86 % bis 25 % angegeben (Distler, Ruckert et al. 2013, Hackert, Ulrich et al. 2016). Da ca. 80-85 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits unter einer lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Erkrankung leiden (Vincent, Herman et al. 2011, Siegel, Naishadham et al. 2012), können nur ca. 8-20 % der Patienten nach Diagnosestellung noch in kurativer Intention operiert werden. Die Resektion des PDAC ist jedoch in Anbetracht obiger Daten die einzige Option, welche das Überleben wesentlich verlängert (Ghaneh, Costello et al. 2008).

Dennoch kommt es -selbst in speziellen Zentren mit vielen an PDAC erkrankten Patienten- häufig zu Rezidiven (Seiler, Wagner et al. 2005, Reynolds and Folloder 2014), welche letzten Endes auch den Verlauf des PDAC bestimmen. Rezidive der Erkrankung können lokal im Pankreas selbst, im umgebenden Nervengewebe und/oder in regionären Lymphknoten entstehen. Zudem kommen Rezidive einerseits per continuitatem als Peritonealkarzinose, andererseits als hepatische, pulmonale oder seltener ossäre Fernmetastasen vor (Vincent, Herman et al. 2011). Generell erleiden bis zu 80 % der Patienten innerhalb von zwei Jahren nach potenziell kurativer Resektion ein Rezidiv (Smeenk, Tran et al. 2005). Risikofaktoren für die Entstehung von Rezidiven des PDAC nach Resektion sind eine Tumorgröße von > 4 cm,

die Tumordinfiltration des umliegenden Gewebes, ein intraoperativer Blutverlust von mehr als 2100 ml, Arterieninfiltration, die Invasion des Nervenplexus, Lymphknoteninfiltration und ein G3-Tumor (Mu, Peng et al. 2004, Ariake, Motoi et al. 2017).

Als generelle Risikofaktoren für das PDAC konnten bereits Rauchen (Becker, Hernandez et al. 2014, Maisonneuve and Lowenfels 2015), ein bestehender Diabetes mellitus Typ II (Zechner, Radecke et al. 2015), ein schwerer Alkoholabusus (Becker, Hernandez et al. 2014), Fettleibigkeit (Calle, Rodriguez et al. 2003), ein erhöhtes Lebensalter (Partensky 2015) und eine vorbestehende chronische Pankreatitis (Bobrowski, Spitzner et al. 2013) identifiziert werden. Genetische Mutationen, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko vergesellschaftet sind, umfassen Mutation des BRCA2-Gens (Becker, Hernandez et al. 2014), das HNPCC-Syndrom (Kastrinos, Mukherjee et al. 2009), Mutationen der Mismatch-Repair-Gene hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2 und hMSH6/GTBP (Wolfgang, Herman et al. 2013), eine APC-Resistenz (Becker, Hernandez et al. 2014), das Peutz-Jeghers-Syndrom (Giardiello, Brensinger et al. 2000) (Wolfgang, Herman et al. 2013) und Mutationen des Tumorsuppressorgens CDKN2A (Borg, Sandberg et al. 2000). Zudem konnte eine vorbestehende hereditäre Pankreatitis mit Mutationen der PRSS1- bzw. SPINK1-Gene ebenfalls als Risikofaktor zur Entstehung eines PDAC identifiziert werden

Symptome bei Erstmanifestation eines PDAC umfassen sehr häufig Bauch- und Rückenschmerzen (Watanabe, Sasaki et al. 2004, Ceyhan, Bergmann et al. 2009), Ikterus, Gewichtsverlust und Übelkeit (Watanabe, Sasaki et al. 2004), aber auch einen neu aufgetretenen Diabetes mellitus (Salvatore, Marfella et al. 2015). Überdies wurden Depressionen als unspezifisches Symptom beobachtet (Mayr and Schmid 2010). Wenn das PDAC den Ductus pancreaticus obstruiert, kann es gelegentlich zu einer akuten Pankreatitis führen (Vincent, Herman et al. 2011). Leider treten diese Symptome erst spät im Krankheitsverlauf auf (Ghaneh, Costello et al. 2008, Vincent, Herman et al. 2011), was ebenfalls zu der schlechten Prognose der Erkrankung beiträgt (Kleeff, Michalski et al. 2006, Vincent, Herman et al. 2011).

Mehr als 70 % der PDAC sind hierbei im Pankreaskopf lokalisiert (He, Kong et al. 2015). Anderen Quellen zufolge liegen 65 % im Pankreaskopf, 15 % im Corpus, 10 % im Pankreasschwanz und 10 % haben eine multifokale Lokalisation (Ghaneh, Costello et al. 2008). Durch ihre Nachbarschaft zu den Gallengängen werden Tumoren im Pankreaskopf tendenziell früher mit einem obstruktivem Ikterus oder einer akuten Pankreatitis symptomatisch. Dem gegenüber werden PDAC des Pankreascorpus oder Pankreasschwanz eher später diagnostiziert

und sind wegen ihrer längeren Latenzzeit eher mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Ghaneh, Costello et al. 2008).

Primär erfolgt die Diagnosestellung des PDAC meist mittels Computertomographie (CT) (Hidalgo 2010, Singh and Siddiqui 2015), aber auch die Magnetresonanztomographie (MRT) kommt infrage, da die Sensitivität und Spezifität beider Methoden vergleichbar ist (Wolfgang, Herman et al. 2013). Die endoskopische Sonographie ist für Läsionen unter 3 cm sowie für eine sensitive Darstellung von Lymphknotenmetastasen und vaskulärer Infiltration besser geeignet (Okano and Suzuki 2014, Singh and Siddiqui 2015). Um die Diagnose an sich wirklich sicher stellen zu können, ist jedoch eine gesicherte Histologie notwendig, dies erfolgt vor allem intraoperativ. Das Positronenemissions-Computertomogramm (PET-CT) wird zwar nicht standardmäßig zur Diagnose eines PDAC verwendet, kann jedoch zur Abklärung bei einem hinreichenden Verdacht auf Fernmetastasen oder bei unklarer CT-Ergebnissen herangezogen werden (Vincent, Herman et al. 2011). Die endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) wird zur Therapie eines Verschlussikterus durch Stentimplantation durchgeführt (Hidalgo 2010, Vincent, Herman et al. 2011, Reynolds and Folloder 2014), als reine Diagnostik wird diese Methode aufgrund der hohen Morbidität -hier ist vor allem das Risiko einer akuten Pankreatitis zu nennen- nicht mehr verwendet. Zusätzlich existieren neben der bildgebenden Diagnostik noch der Serummarker Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9) mit einer Sensitivität von 79 % und einer Spezifität von 82 % (Normwert: 37-40 U/ml) und Carcinoembryonic Antigen (CEA) (Normwert: 5-10 µg/l) (Goonetilleke and Siriwardena 2007, Okano and Suzuki 2014).

Wie im Folgenden beschrieben ist die Prognose des PDAC außerordentlich schlecht. Umso mehr Bedeutung sollte der Erkennung des Tumors in frühen Stadien beigemessen werden, da es in diesen Stadien meist resezierbar ist (Okano and Suzuki 2014). Die standardmäßige kurative Therapie des PDAC besteht aus einer Resektion mit adjuvanter Chemotherapie. Operativ wird heute zumeist die pyloruserhaltende partielle Pankreatikoduodenektomie nach Kausch-Whipple (PP-PPD) durchgeführt (Ghaneh, Costello et al. 2008, He, Kong et al. 2015). Hierbei werden der Pankreaskopf, das Duodenum, die Gallenblase und der Ductus choledochus reseziert (Reynolds and Folloder 2014). Die PP-PPD ist hinsichtlich der Überlebensrate genauso effektiv wie die Pankreatikoduodenektomie nach Kausch-Whipple (KW-PPD) (Seiler, Wagner et al. 2005). Die Vorteile der PP-PPD gegenüber der KW-PPD bestehen im Erhalt des Magens und der direkt postpylorischen Absetzung des Duodenums. Somit ist die physiologische Magenentleerung gewährleistet und die

Lebensqualität der Patienten besser, da kein Reflux von Pankreassekret bzw. Galle in den Magen erfolgt. Dies reduziert das Risiko einer postoperativen Gastritis. Für Patienten mit einem Karzinom des Pankreaskorpus oder der Kauda ist die Pankreaslinksresektion die Therapie der Wahl (Alexakis, Halloran et al. 2004). Hierbei werden die Kauda, ggf. zusätzlich ein Teil des Corpus und ggf. die Milz reseziert. Die totale Pankreatektomie sollte nur durchgeführt werden, wenn eine R0-Resektion nicht anderweitig erreicht werden kann (Alexakis, Halloran et al. 2004).

Das Ziel der operativen Therapie ist eine R0-Resektion (Ghaneh, Costello et al. 2008), da eine komplette Resektion des Tumors mit dem besten Überleben einhergeht (Wolfgang, Herman et al. 2013). Eine Resektion und Rekonstruktion der V. mesenterica superior oder der V. portae ist dann angemessen, wenn sie eine R0-Resektion ermöglicht (Sato and Goggins 2006). Da die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Operation bereits unter einer lokal invasiven Erkrankung mit Mikrometastasen leiden, ist das Risiko sowohl eines lokalen als auch eines systemischen Rezidivs hoch (Smeenk, Tran et al. 2005, Wolfgang, Herman et al. 2013). Bei 29 % der Patienten ist nur eine R1-Resektion möglich, d.h. makroskopische Tumorfreiheit im Operationsgebiet bei histologischem Vorhandensein von Tumorgewebe in den Resektionsrändern (Alexakis, Halloran et al. 2004, Barugola, Partelli et al. 2009). R2-Resektionen, bei denen definitionsgemäß makroskopisch sichtbare Tumorrreste im Körper verbleiben, sind zu vermeiden. Generell sollte die Resektion des PDAC nicht durchgeführt werden, wenn die A. mesenterica superior oder der Plexus coeliacus bereits infiltriert sind sowie beim Vorliegen von Fernmetastasen (Ghaneh, Costello et al. 2008). Grund hierfür ist die hohe perioperative Morbidität und Mortalität für die Patienten bei fehlender Verbesserung des Überlebens (Ouaissi, Hubert et al. 2010).

Von der operativen Seite her sind PDAC in resezierbare PDAC, Borderline-PDAC und locally advanced disease zu unterscheiden:

Als resezierbar gelten PDAC, die die folgenden Kriterien erfüllen:

- 1) Keine Infiltration von Arterien,
- 2) keine Fernmetastasen (Barugola, Partelli et al. 2009).

Als Borderline-Tumoren werden solche bezeichnet, die weder klar resezierbar noch inoperabel sind, jedoch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine inkomplette Resektion einhergehen. Dies schließt -vorausgesetzt die Abwesenheit von Fernmetastasen und Tumorthromben- Tumoren mit Befall der V. mesenterica superior und der V. portae ein, ebenso

wie solche, die die A. gastroduodenalis bis hin zur A. hepatica communis befallen, hierbei muss jedoch der Truncus coeliacus tumorfrei sein. Weiterhin gehören Tumoren dazu, die die A. mesenterica superior bis  $<180^\circ$  ummauern (Callery, Chang et al. 2009, Lopez, Prendergast et al. 2014). Insgesamt muss der Gefäßkontakt also  $<180^\circ$  betragen und die Rekonstruktion venöser Gefäße muss möglich sein.

Der Begriff locally advanced disease bezeichnet Tumoren, die die A. hepatica communis und den Truncus coeliacus infiltrieren, die A. mesenterica superior bis  $\geq 180^\circ$ .

Beim resezierbaren PDAC sollte aufgrund des Überlebensvorteils eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabine und Capecitabine durchgeführt werden. So war z.B. in einer randomisierten Phase III-Studie die mediane Überlebensrate von Patienten, die nach makroskopisch kompletter Resektion mit Gemcitabine und Capecitabine behandelt wurden, im Schnitt 28,0 Monate, während sie bei Patienten, die Gemcitabine mono erhalten hatten, bei 25,5 Monaten lag (Neoptolemos, Palmer et al. 2017).

Eine neoadjuvante Therapie gehört aktuell nicht zur Standardtherapie des resektablen PDAC. Sie findet jedoch bei locally advanced disease Anwendung. Diese Patienten können neoadjuvant am effektivsten mit FOLFIRINOX (Oxaliplatin, Irinotecan und Fluoruracil plus Leucovorin) therapiert werden (Hackert, Sachsenmaier et al. 2016).

Im Falle eines nicht resektablen PDAC ist eine palliative Therapie zu wählen. Hierzu ist eine systemische Chemotherapie mit FOLFIRINOX oder nab-Paclitaxel (albumingebundenem Paclitaxel) in Kombination mit Gemcitabine geeignet (Bellon, Gebauer et al. 2016).

Grundsätzlich ist vor allem im palliativen Ansatz die supportive Therapie zur Verbesserung der Lebensqualität ein essentieller Bestandteil der Behandlung des PDAC. Ein bedeutender Teil ist hierbei die Schmerztherapie, hierbei empfiehlt es sich, nach dem WHO-Stufenschema vorzugehen. Nicht-Opioid-Analgetika können hierbei bei wenig Schmerzen zunächst alleine verabreicht werden. Bei zu schwacher Wirkung erfolgt die Gabe in Kombination mit entweder schwachen oder starken Opioid-Analgetika. Dies ist beim PDAC häufig notwendig, um die Schmerzen adäquat zu behandeln (Hameed, Hameed et al. 2010). Eine Option bei Versagen jeglicher konservativer, medikamentöser Therapie stellt eine Neurolyse des Plexus coeliacus (neurolytic celiac plexus block, NCPB bzw. percutaneous celiac plexus neurolysis, CPN) dar (Hameed, Hameed et al. 2010, Arcidiacono, Calori et al. 2011, Nagels, Pease et al. 2013). Eine ausführlichere Erörterung der Schmerzproblematik erfolgt weiter unten im entsprechenden Kapitel.

Darüber hinaus kann der Tumor zu einer Kompression der Gallengänge führen, weswegen viele Patienten mit Pankreaskopfkarzinom unter einer Cholestase leiden (Ghaneh, Costello et al. 2008). Hier ist das endoskopische Setzen von Stents in den Gallengang durch die ERCP das Mittel der Wahl (Sharma, Eltawil et al. 2011).

Im Verlauf der Erkrankung kann zudem eine tumorbedingte Stenose des Duodenums entstehen. Hieraus ergeben sich zwei palliative Therapiemöglichkeiten: entweder das Setzen eines endoskopischen Stents oder die operative Gastrojejunostomie (Alexakis, Halloran et al. 2004, Ghaneh, Costello et al. 2008, Bond-Smith, Banga et al. 2012). Letztere sollte bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand bereits prophylaktisch erfolgen, um einer späteren Magenausgangsstenose vorzubeugen (Ghaneh, Costello et al. 2008).

Überdies spielt die dem Tumor geschuldete Kachexie bei vielen Patienten eine Rolle, dieser kann mit der Substitution von Pankreasenzymen entgegengewirkt werden (Ghaneh, Costello et al. 2008).

Diese zumeist infauste Prognose wirft viele Fragen nach eventuellen prognostischen Faktoren auf. In der Vergangenheit gab es immer wieder Hinweise in der Literatur, dass sich die Schmerzsymptomatik der Patienten negativ auf deren Überlebenszeit auswirken könnte (Mannell, van Heerden et al. 1986), jedoch schienen die Aussagen diesbezüglich uneinheitlich, da es auch Ergebnisse gab, die einen solchen Zusammenhang nicht vermuten ließen (Ridder and Klempnauer 1995).

## **1.2 (invasive) Intraduktal Papillär Muzinöse Neoplasien**

Aufgrund der steigenden Inzidenz (Ceppa, Roch et al. 2015) und genaueren histopathologischen Diagnostik gewinnt die (invasive) intraduktal papillär muzinöse Neoplasie mehr und mehr an klinischer Relevanz. Die invasive IPMN als Tumorentität wurde erstmals 1982 beschrieben (Tollefson, Libsch et al. 2003). Unter IPMN versteht man  $\geq 1$ cm große, zystische, muzinproduzierende Neoplasien des Pankreas, die im Pankreashauptgang oder in den Seitengängen entstehen (Ott, Heinmoller et al. 2007, Fritz, Hackert et al. 2015) und als potenzielle Vorläuferläsionen des PDAC zu betrachten sind (Fritz, Hackert et al. 2015). Neben dem Wachstumstyp (Hauptgang versus Seitengang) lassen sich IPMN in vier histologische Subtypen unterteilen: pankreatobiliär, intestinal, gastrisch und onkozytisch (Tanaka 2014). Generell existiert ein breites Spektrum von nichtinvasiven IPMN zu invasiven IPMN. So

weisen die Epithelzellen bei der Erkrankung eine große Bandbreite von niedriger über intermediäre und hochgradige Dysplasie bis zum invasiven Karzinom auf (Tanaka 2014), invasive IPMN sind also bereits zum PDAC entartet. Epidemiologisch konnte ein vermehrtes Auftreten von IPMN bei älteren Männern beobachtet werden (Tanaka 2014).

Ähnlich wie das PDAC, das sich über die PanIN (pancreatic intraepithelial neoplasia) entwickelt (Wilentz and Hruban 1998), scheinen auch die IPMN einer Adenom-Karzinom-Sequenz zu folgen (Mirarchi, De Raffe et al. 2016).

Molekulargenetisch ist vor allem die MUC-Expression relevant (Tanaka 2014): Proteine der MUC-Familie werden physiologischerweise in der normalen Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts exprimiert (Kobayashi, Fujinaga et al. 2014). Je nach exprimierten MUC-Proteinen resultieren unterschiedliche histologische Kriterien, die sich hinsichtlich ihrer Prognose unterscheiden.

Darüber hinaus weisen IPMN sowie das PDAC Mutationen im K-ras-Gen (Sessa, Solcia et al. 1994, Schonleben, Qiu et al. 2007) und in den Tumorsuppressorgenen p16 und p53 auf (Wada 2002, Sasaki, Yamamoto et al. 2003). Mutationen des Onkogens BRAF tragen ebenfalls zur Genese der IPMN bei, sind aber seltener als K-Ras-Mutationen (Schonleben, Qiu et al. 2007). Speziell bei invasiven IPMN konnte ein Verlust des Tumorsuppressorgens SMAD4 beobachtet werden, allerdings scheint dies eher selten vorzukommen (Iacobuzio-Donahue, Wilentz et al. 2000). In einer Studie von 2001 wurde bei 84 % der invasiven IPMN eine Expression von SMAD4 beobachtet, während es beim PDAC in unter 50 % der Fälle exprimiert war (Sohn, Yeo et al. 2004). Bei einigen IPMN ist das für das Peutz-Jeghers-Syndrom verantwortliche Gen STK11/LKB1 inaktiviert und einige Patienten mit Peutz-Jeghers-Syndrom erkranken an einer IPMN (Sato, Rosty et al. 2001). Überdies exprimieren manche IPMN das cyclinabhängige Kinaseinhibitors IC (CDKN1C/p57KIP2) vermindert (Sato, Matsubayashi et al. 2005).

Aufgrund der Lokalisation im Pankreaskopf kommen Symptome der IPMN vorwiegend durch Obstruktionen des Pankreasganges zustande (Luttges and Kloppel 2000, Kloppel, Kosmahl et al. 2005). So kann es zu Ikterus, akuter Pankreatitis, Oberbauchschmerzen und Übelkeit/Erbrechen kommen, darüber hinaus wurde Gewichtsverlust als häufiges Symptom beobachtet (Sohn, Yeo et al. 2004). Sichere klinische Zeichen für eine IPMN gibt es jedoch nicht (Grutzmann, Post et al. 2011).

IPMN sind zu 80 % im Pankreaskopf lokalisiert (Luttges and Kloppel 2000, Kloppel, Kosmahl et al. 2005). Weiterhin kann zwischen IPMN des Hauptganges und des Seitenganges unterschieden werden, wobei die Läsionen des Hauptganges aufgrund des höheren Entartungsrisikos potenziell maligner eingestuft werden sollten als solche des Seitenganges (Shi and Hruban 2012, Tanaka, Fernandez-del Castillo et al. 2012). So wiesen in einer von Tanaka et al. publizierten Studie 62 % der resezierten IPMN des Hauptganges eine maligne Transformation auf, während dies bei IPMN des Seitenganges nur bei ca. 25 % der Fall war (Tanaka, Fernandez-del Castillo et al. 2012). IPMN können überdies multifokal im Pankreas auftreten oder bündelförmige Formationen von Zysten bilden (Fritz, Hackert et al. 2015). Ein multifokales Auftreten der Erkrankung ist bei ca. 10-20 % der Patienten der Fall (Rodriguez, Salvia et al. 2007, Tanno, Nakano et al. 2010).

Die präoperative Bildgebung sollte die Diagnose einer IPMN bestätigen, den Typ der IPMN klassifizieren sowie neben dem Malignitätsrisiko der IPMN deren Resektabilität prognostizieren (Grutzmann, Post et al. 2011). Als Basisuntersuchung ist die konventionelle Abdomen-Sonographie geeignet, diese ist jedoch untersucherabhängig (Kersting, Konopke et al. 2009). Weiterhin ist für die Diagnosestellung der IPMN das MRT geeignet (Sohn, Yeo et al. 2004), dieses scheint dem CT überlegen und sollte als Standarduntersuchung verwendet werden, um eine IPMN zu diagnostizieren (Waters, Schmidt et al. 2008). Hier lassen sich Lokalisation, Größe der zystischen Läsion, Knoten, Wanddicke und der anatomische Bezug zu Nachbarorganen bzw. größeren Gefäßen beurteilen (Sahani, Shah et al. 2008). Die Gallen- und Pankreasgänge lassen sich am besten mittels Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatographie (MRCP) beurteilen. Mit einer Sensitivität von 88% ist das MRT in Kombination mit dem MRCP die beste Methode, um eine IPMN zu diagnostizieren (Waters, Schmidt et al. 2008).

Die endoskopische Sonographie wird zur Gewinnung von zytologischem Material mittels Feinnadelaspiration (FNA) durchgeführt (Grutzmann, Post et al. 2011, Tanaka, Fernandez-del Castillo et al. 2012).

Zusätzlich zur bildgebenden und zytologischen Diagnostik sind die Serummarker CA19-9 und carcinoembryonic antigen (CEA) geeignet, um zwischen einer benignen und einer invasiven IPMN zu unterscheiden (Fritz, Hackert et al. 2011). So sind erhöhte Werte der Marker CA19-9 und CEA mit einem gesteigerten Malignitätsrisiko der Läsion assoziiert (Fritz, Hackert et al. 2011).

Diese präkanzerösen Läsionen sind ideale Ziele einer Früherkennung, da sie therapiert werden können, bevor sie in ein invasives Karzinom übergehen. Die Heilungsraten nach einer Resektion sind für IPMN ohne assoziiertes Adenokarzinom vergleichsweise sehr hoch (Okano and Suzuki 2014). So weisen bis zu 13 % der Patienten mit einer nichtinvasiven IPMN nach der Resektion ein Rezidiv auf (Fernandez-del Castillo, Targarona et al. 2003, Hruban, Takaori et al. 2004, Sohn, Yeo et al. 2004, Wada, Kozarek et al. 2005, Wang, Shyr et al. 2005, Bassi, Sarr et al. 2008, Niedergethmann, Grutzmann et al. 2008). Vor allem für die potenziell maligneren IPMN des Hauptganges (Ceppa, Roch et al. 2015) wird daher bei akzeptablem Allgemeinzustand des Patienten generell eine Resektion empfohlen (Ott, Heinmoller et al. 2007, Jang, Kim et al. 2008, Grutzmann, Post et al. 2011). IPMN des Seitenganges sollten zum einen bei Symptomen und zum anderen bei einer Größe über 3 cm und/oder soliden Wandveränderungen in der Bildgebung -wenn möglich- reseziert werden, da diese Aspekte mit einem erhöhten Malignitätsrisiko assoziiert sind (Tanaka, Chari et al. 2006, Ott, Heinmoller et al. 2007, Grutzmann, Post et al. 2011). Bei unklarer Dignität der Läsion ist hier die Indikation zur operativen Therapie großzügig zu stellen, da letztere die einzige kurative Option darstellt (Grutzmann, Post et al. 2011).

Momentan wird lediglich das aus der IPMN hervorgehende invasive Karzinom als maligne angesehen, nicht jedoch die hochgradige Dysplasie (Tanaka, Fernandez-del Castillo et al. 2012). Dennoch stellt auch letztere -ebenso wie das invasive Karzinom- eine Indikation zur Resektion dar (Tanaka, Fernandez-del Castillo et al. 2012). Bei nichtinvasiven Läsionen können prinzipiell limitierte Resektionen angestrebt werden, um die exokrine und endokrine Funktion des Organs zu erhalten (Tanaka, Chari et al. 2006). Falls Zweifel an der Nichtinvasivität der Läsion bestehen, sollte je nach Lokalisation eine PP-PPD, Pankreaslinksresektion oder im Falle einer multifokalen Läsion die totale Pankreatektomie jeweils mit Lymphknotendissektion durchgeführt werden (Sugiyama and Atomi 1998, Falconi, Salvia et al. 2001, Grutzmann, Post et al. 2011). Ziel aller Resektionen von IPMN sind tumorfreie Resektionsränder, hierbei sollte unter Umständen -sofern klinisch vertretbar- auch eine totale Pankreatektomie in Kauf genommen werden (Tanaka, Chari et al. 2006, Belyaev, Seelig et al. 2008, Grutzmann, Post et al. 2011). Prinzipiell können IPMN des Seitenganges auch mit einer abwartend beobachtenden Strategie angegangen werden, sofern es sich um asymptomatische Läsionen mit einer Größe von <10 mm handelt (Grutzmann, Post et al. 2011). Eine Kontrolle mittels EUS ist hierbei alle 6 bis 12 Monate erforderlich, um eventuelle maligne Veränderungen oder ein sich von der Läsion getrennt entwickelndes PDAC rechtzeitig aufdecken zu können (Grutzmann, Post et al. 2011, Tanaka 2014).

Auch prognostisch muss zwischen den einzelnen Formen der IPMN differenziert werden. In einer Übersichtsarbeit von 2015 konnte ein signifikant höheres medianes Gesamtüberleben bei Patienten mit Mischtyp-IPMN im Vergleich zu Patienten mit IPMN des Hauptganges beobachtet werden (47 vs. 12 Monate) (Ceppa, Roch et al. 2015). Ersteres unterschied sich hierbei nicht wesentlich vom medianen Gesamtüberleben der Patienten mit IPMN des Seitenganges (47 vs. 44 Monate) (Ceppa, Roch et al. 2015).

Generell weist die invasive IPMN eine bessere Prognose als das PDAC auf (Woo, Ryu et al. 2008, Koh, Chok et al. 2014, Ceppa, Roch et al. 2015). So betrug in einer Metaanalyse von 2014 die 5-Jahres-Überlebensrate der invasiven IPMN 31,4 %, während sie beim PDAC bei 12,4 % lag (Koh, Chok et al. 2014). Dies scheint vor allem an der frühen Diagnosestellung der invasiven IPMN zu liegen, da sich die IPMN aufgrund der Muzinproduktion eher früher z.B. in einer Pankreatitis manifestiert und/oder radiologisch früher erkennbar ist als das PDAC (Woo, Ryu et al. 2008, Koh, Chok et al. 2014). Hierdurch wird eine kurative Resektion in frühen Stadien ermöglicht (Woo, Ryu et al. 2008). Weiterhin tendiert die invasive IPMN durch eine geringere Wahrscheinlichkeit zur Lymphknoteninvasion, Gefäßinfiltration und perineuralen Invasion (PNI) biologisch zu einer geringeren Aggressivität als das PDAC (Woo, Ryu et al. 2008, Koh, Chok et al. 2014), was ebenfalls zur günstigeren Prognose der invasiven IPMN beiträgt.

Einige Studien unterteilen die invasive IPMN histologisch in den kolloiden und den tubulären Subtyp (Poultides, Reddy et al. 2010, Mino-Kenudson, Fernandez-del Castillo et al. 2011, Waters, Schnelldorfer et al. 2011, Yopp, Katabi et al. 2011). Hierbei war der tubuläre Subtyp mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert als der kolloide Typ, wohingegen in der Metaanalyse von 2014 das tubuläre Adenokarzinom des Pankreas mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert war als das kolloide Karzinom (Koh, Chok et al. 2014). Im Gegensatz zum PDAC fällt die Rezidivrate der invasiven IPMN deutlich geringer aus. Ein Lokalrezidiv kam in einer Studie von 2015 in 20 bis 25 % der Fälle vor, wobei die invasiven IPMN des Hauptganges am häufigsten betroffen waren (Ceppa, Roch et al. 2015). Im Gegensatz hierzu steht die Rezidivrate des PDAC, die nach kurativer Resektion bis zu 80 % beträgt (Smeenk, Tran et al. 2005). Fernmetastasen kommen ebenso in 24 % der Fälle mit invasiven IPMN des Hauptganges und jeweils 13 % der Patienten mit Seitengang- oder Mischtyp-invasiven IPMN vor (Ceppa, Roch et al. 2015). Die nichtinvasive IPMN rezidiert weniger häufig als die invasive IPMN (Niedergethmann, Grutzmann et al. 2008). Weiterhin wurde beobachtet, dass neben erhöhten CA 19-9- Werten  $>37$  U/ml (Kim, Jang et al. 2015),

Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit und Ikterus auch Schmerzen als prognostische Marker für Malignität bei der IPMN fungieren (Niedergethmann, Grutzmann et al. 2008). In einer Studie von 2002 wirkten sich Schmerzen auch negativ auf die Überlebenszeit bei der invasiven IPMN aus (Maire, Hammel et al. 2002). Das Ziel dieser Metaanalyse war unter anderem, ebendiese Fragestellung näher zu untersuchen.

### **1.3 Schmerzen in Pankreaserkrankungen**

Die im Folgenden in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Schmerzen bezeichnen abdominelle Schmerzen und Rückenschmerzen, es sei denn, es ist explizit anders beschrieben. Chronische andauernde viszerale Schmerzen gehören mit 30-80 % zu den Hauptsymptomen bei Patienten mit PDAC, vor allem in fortgeschrittenen Stadien (Krech and Walsh 1991, D'Haese, Hartel et al. 2014). Sie äußern sich als tiefe, bohrende Bauchschmerzen, die in den Rücken ziehen (Freelove and Walling 2006, Ceyhan, Bergmann et al. 2009). In frühen Stadien ist das PDAC nur bei 30 % der Patienten mit Schmerzen assoziiert (Krech and Walsh 1991), während es in 72 % (Freelove and Walling 2006) bzw. 80 % (Krech and Walsh 1991) der Fälle im fortgeschrittenen Stadium zu Schmerzen kommt. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist die Erkrankung häufig schon fortgeschritten und bis zu 73 % der Patienten leiden unter Schmerzen (Grahm and Andren-Sandberg 1997). So konnte bereits eine Verbindung der abdominalen Schmerzen mit der Größe des Karzinoms, der NI, der Kapselinfiltration und der Lymphknotenmetastasierung hergestellt werden (Okusaka, Okada et al. 2001). Was die NI angeht, so ist diese nicht nur mit einer erhöhten Schmerzzinzidenz, sondern auch mit einer schlechteren Prognose assoziiert (HR 1,88, 95% CI 1,71-2,07) (Schorn, Demir et al. 2017). Aufgrund der klinischen Bedeutung der Schmerzen soll nun auf deren Modalitäten und Mechanismen eingegangen werden.

#### **1.3.1 Schmerzcharakterisierung**

Wie oben beschrieben gehören die Schmerzen aufgrund ihrer Häufigkeit zu den zentralen Problemen des PDAC. Als therapeutischer Ansatz gilt hier das WHO-Stufenschema. Falls auf diesem Wege keine ausreichende Analgesie zu erreichen ist, kann eine Neurolyse des

Plexus coeliacus (percutaneous celiac plexus neurolysis, CPN) durchgeführt werden (Hameed, Hameed et al. 2010). Insgesamt sind die Schmerzen beim PDAC jedoch häufig therapieresistent und mit erheblichen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen verbunden.

Der Schmerz des erkrankten Pankreas wird hauptsächlich über die Nn. splanchnici zum Plexus coeliacus und von dort aus ins Gehirn geleitet (Zhong, Yu et al. 2014). Ein wichtiger Grund für die Schmerzen kann auch die direkte NI des Plexus coeliacus durch Tumorzellen sein (Yang, Gil et al. 2008).

Es ist eine relativ neue Erkenntnis, dass pankreatische Schmerzen eine neuropathische sowie nozizeptive Komponente haben. Der nozizeptive Schmerz ist das Ergebnis einer Stimulation von Nozizeptoren, getriggert durch Gewebeschäden, Entzündungen oder Noxen (Scholz and Woolf 2007, Cruciani and Jain 2008). Hierbei werden verschiedene Substanzen wie Kalium, Adenosin, Histamin und Substanz P ausgeschüttet, wodurch einer Aktivierung der Nozizeptoren hervorgerufen wird (Cruciani and Jain 2008). Diese sind in den Enden von A-Delta-Fasern und C-Fasern sensorischer Neurone lokalisiert. Die Neurone werden im Plexus coeliacus verschaltet. Von hier aus wird das Signal über das Hinterhorn und den Thalamus in den sensomotorischen sowie den präfrontalen Kortex weitergeleitet, wo Lokalisation bzw. Bewertung der Schmerzen erfolgen (Cruciani and Jain 2008). Dieser Mechanismus greift, wenn das PDAC beginnt, die Nachbarorgane sowie das umgebende Peritoneum und Retroperitoneum zu infiltrieren (Hameed, Hameed et al. 2010). Beim PDAC ist die Sensibilisierung von Nozizeptoren eng verbunden mit der Intensität der Schmerzen (Ceyhan, Michalski et al. 2008). Bei der akuten Nozizeption spielt unter anderem der Capsaicinrezeptor TRPV1 (transient receptor potential vanilloid type) eine Rolle. Normalerweise wird TRPV1 in sensorischen Neuronen (vermutlich Nozizeptoren) exprimiert (Ceyhan, Bergmann et al. 2009). Es konnte beobachtet werden, dass TRPV1 bei Patienten mit PDAC im Vergleich zu jenen mit normalem Pankreas überexprimiert wird (Hartel, di Mola et al. 2006). In dieser Studie wurden die Schmerzstufen (0 bis 3) der an PDAC erkrankten Patienten mit der TRPV1-Expression der Karzinomzellen korreliert. Bei den Patienten, die Schmerzen der Stufe 2-3 angaben, konnten im Vergleich zu Patienten ohne Schmerzen (Stufe 0) erhöhte Konzentrationen an TRPV1 beobachtet werden ( $p < 0,0001$ ). Für schwache Schmerzen (Stufe 1) galt dieser Zusammenhang nicht. Es fanden sich vor allem in Neuronen des die Karzinomzellen umgebenden entzündlichen Gewebes und in Neuronen mit Tumorzellinvasion erhöhte Konzentrationen an TRPV1. Somit

liegt die Vermutung nahe, dass TRPV1 einen wichtigen Anteil an der Schmerzentstehung beim PDAC hat.

Neben der nozizeptiven Komponente ist die neuropathische ein essentieller Bestandteil der Schmerzen beim PDAC und bedarf daher einer genaueren Betrachtung. Gekennzeichnet durch Schmerzen ohne adäquaten Stimulus (Scholz and Woolf 2007) kann sie nach Läsionen im peripheren oder zentralen Nervensystem auftreten und unter anderem mechanischer oder entzündlicher Genese sein. Es gibt zunehmend Anhaltspunkte dafür, dass der Schmerz beim PDAC durch die pankreatische Neuropathie getriggert wird. In einer Studie von 2009 wiesen Patienten mit starken Bauchschmerzen eine Hypertrophie der intrapancreatischen Nerven auf; bei Patienten mit milden oder keinen Schmerzen war dies nicht der Fall (Ceyhan, Bergmann et al. 2009).

Histopathologisch lässt sich die pankreatische Neuropathie des PDAC in drei Komponenten aufteilen: 1. Neuroplastizität, 2. Neuritis 3. Neurale Invasion (NI).

Die Neuroplastizität charakterisiert sich zum einen durch eine höhere Nervendichte, zum anderen durch eine intrapancreatische neurale Hypertrophie (Ceyhan, Bergmann et al. 2009), einem Marker für ebendiese neuroplastischen Veränderungen (Ceyhan, Bergmann et al. 2009). Ferner kommt es zu einer Umverteilung des autonomen Nervengeflechts. Lokale Areale sind hyperinnerviert, Areale direkt neben letzteren sind hypoinnerviert. Somit kommt es zu veränderter neuronaler Aktivität, was letzten Endes zur Organdysfunktion führt (Demir, Schafer et al. 2013). Diese Veränderungen stehen mit der Neuritis (s.u.) in unmittelbarem Zusammenhang. So wiesen Patienten mit starker Neuritis bei PDAC eine deutlich gesteigerte Dichte der intrapancreatischen Nerven auf. Darüber hinaus ist die Neuroplastizität mit der Stärke der NI assoziiert (Ceyhan, Bergmann et al. 2009). Diese ist umso ausgeprägter, je größer die Neuronen sind und je höher die Dichte an Nerven ist.

Die zweite pathomorphologische Komponente der pankreatischen Neuropathie des PDAC stellt die Neuritis dar. Hierbei kommt es zur Infiltration der Neurone durch Entzündungszellen. Eine Typisierung der Neuritis zeigte, dass diese vorwiegend aus zytotoxischen T-Lymphozyten, Makrophagen und Mastzellen bestehen (Demir, Schorn et al. 2013). Der Schweregrad der Neuritis lässt sich in die Perineuritis, bei der nur das Perineurium zerstört wird, und in die Endoneuritis, bei der neben dem Perineurium auch das Endoneurium befallen wird, differenzieren. Durch diese Infiltration und die Destruktion der Neuralscheide werden die Axone der beschädigten Neurone freigelegt und können so durch nozizeptive

Stimulantien erreicht werden, was zum neuropathischen Schmerzbild führt (Demir, Schorn et al. 2013). Dieses Schmerzbild scheint durch das Ausmaß der Infiltration der Entzündungszellen beeinflusst zu werden, da bei Patienten mit endoneuraler Neuritis mehr Schmerzen beobachtet wurden als bei Patienten mit perineuraler Neuritis. Nicht alle Patienten mit Neuritis leiden jedoch unter Schmerzen. In einer Studie von 2013 wurde genauer untersucht, welche Zelltypen in entzündlichen Nervenläsionen des Pankreas bei PDAC vorkommen und diese mit den Schmerzen der Patienten in Zusammenhang gebracht (Demir, Schorn et al. 2013). Die Größe der Nervenläsion bei Patienten mit Schmerzen war gleich wie die der schmerzlosen Patienten. Ebenso waren bei beiden Gruppen in etwa gleich viele zytotoxische T-Lymphozyten und Makrophagen in den Läsionen vorhanden. Die Infiltration durch Mastzellen war jedoch bei Schmerzpatienten deutlich gesteigert. Gleichzeitig kam es bei den Schmerzpatienten zu einer Phänotypänderung der Mastzellen. Dies wirft die Frage nach dem zugrundeliegenden Mechanismus auf. In den Granula von Mastzellen findet sich unter anderem Neural Growth Factor/NGF (Hackert, Sachsenmaier et al.). Ein Zusammenhang zwischen NGF und Schmerzen sowie NGF und NI beim PDAC wurde bereits in der Literatur beschrieben (Zhu, Friess et al. 1999) und wird unten weiter ausgeführt.

### *1.3.2 Zusammenhang zwischen Schmerzen und neuraler Invasion*

Die häufigsten Ausbreitungswege von Tumoren sind lokal, hämatogen, lymphogen und peritoneal (Marchesi, Piemonti et al. 2010). Die PNI ist neben dem PDAC bei vielen anderen GI-Tumoren wie beispielsweise bei Gallenblasen- (Shirai, Ebata et al. 2008) und Magentumoren (Scartozzi, Galizia et al. 2006) ein gängiger Ausbreitungsweg. 1994 wurde erstmals die Invasion von Tumorzellen des PDAC in Nerven beschrieben (Bockman, Buchler et al. 1994). Unter allen GI-Tumoren sticht die Inzidenz der NI im PDAC hervor, da diese bei systematischer Aufarbeitung der histopathologischen Proben bis zu 100% beträgt (Kayahara, Nakagawara et al. 2007, Ceyhan, Demir et al. 2009, Liebl, Demir et al. 2014). Damit ist die NI ein omnipräsentes Merkmal beim PDAC mit der häufigsten Inzidenz von Tumoren des GI-Trakts. Beim Cholangiozellulären Karzinom (CCC) beträgt sie 58 %, beim Colonkarzinom 28 %, beim Rectumkarzinom 34 %, beim Magenkarzinom 38 %, beim Adenokarzinom des oesophagogastralen Übergangs (AEG) I-II 36% und beim AEG III 65 % (Liebl, Demir et al. 2014). Darüber hinaus konnte 2014 von Liebl et al. eine Verbindung zwischen der NI und dem Überleben hergestellt werden. Beim Magenkarzinom (HR, 1.73; 95% CI, 1.10–2.73; P < 0.02)

und beim Rektumkarziom (HR, 3.01; 95% CI, 1.59–5.67; P=0.001) bestand eine Korrelation zwischen NI und kürzerer Überlebenszeit. Eine multivariate Analyse konnte zeigen, dass sich der Schweregrad der NI negativ auf das Gesamtüberleben beim AEG II/III (HR, 1.16; 95% CI, 1.02–1.30; P < 0.02) und beim PDAC (HR, 1.09; 95% CI, 1.04–1.15, P < 0.001) auswirkte. Ferner besteht ein klarer Zusammenhang zwischen NI und Schmerzen (Okusaka, Okada et al. 2001) sowie zwischen NI und Rezidivrate (Schorn, Demir et al. 2017).

Die NI ist definiert als Vorhandensein von Tumorzellen entlang der Nerven und/oder innerhalb des epineuralen, perineuralen oder endoneuralen Raumes, je nachdem, welche Schicht betroffen ist (Liebig, Ayala et al. 2009). Epineurale Invasion bezeichnet hierbei das Vorhandensein von Tumorzellen entlang der Nerven, PNI das Vorhandensein von Tumorzellen in intrapankreatischen Nerven ohne Zerstörung der neuralen Integrität und endoneurale Invasion die Invasion von Tumorzellen in die neurale Struktur selbst (Ceyhan, Bergmann et al. 2009). Dieses Verhalten ist eine typische Eigenschaft des PDAC, wenngleich es nicht spezifisch für diese Erkrankung ist. Für die Intensität der Schmerzen spielt die genaue Lokalisation der Tumorzellinvasion eine Rolle. Die Patienten mit endoneuraler Invasion leiden unter stärkeren Schmerzen als jene, bei denen die Tumorzellen epi- oder perineural vordringen (Ceyhan, Bergmann et al. 2009).

In einer Studie von Takahashi et al. war das Vorhandensein von intrapankreatischen endoneuralen PDAC-Zellen außerhalb des Tumors mit deren Existenz im retroperitonealen, extrapankreatischen Nervenplexus assoziiert (Takahashi, Ishikura et al. 1992). Dies verhindert oft aufgrund des Ausmaßes der NI in den Nervenplexus eine kurative Resektion und ist größtenteils dafür verantwortlich, dass nach der operativen Therapie ein Lokalrezidiv entsteht (Pour, Egami et al. 1991, Bockman, Buchler et al. 1994, Hirai, Kimura et al. 2002). Es gibt verschiedene Theorien, warum es zu diesem Verhalten kommt. Früher existierte die Theorie, dass die Tumorzellen den Weg des geringsten Widerstandes wählen (Bockman, Buchler et al. 1994). Da die Tumorumgebung durch die desmoplastische Reaktion sehr induriert ist, stellt das weichere Nervengewebe eine einfachere Ausbreitungsmöglichkeit für das Karzinom dar. Dafür spricht, dass eine gesteigerte Desmoplasie eng verbunden mit der Stärke der NI durch die Tumorzellen ist (Ceyhan, Bergmann et al. 2009). Ein anderer Ansatz besagt, dass es bei Tumorzellen und dem umliegenden Gewebe zur Freisetzung von gewissen biologischen Faktoren kommt. Wichtig in diesem Zusammenhang sind die neurotrophischen Faktoren Artemin und NGF (Hackert, Sachsenmaier et al.) mit den jeweiligen Rezeptoren GFR $\alpha$ 3 und TrkA. Die Bildung von NGF erfolgt durch die Zellen des PDAC, die Expression des Rezeptors

TrkA durch das Peirneurium. In Gewebe, bei dem eine PNI von Tumorzellen nachgewiesen wurde, fanden sich höhere mRNA-Konzentrationen von NGF und TrkA (Zhu, Friess et al. 1999). Artemin wird beim PDAC ebenfalls gesteigert exprimiert. Hierbei konnte beobachtet werden, dass die Nervendichte im Tumor sowie in dessen Umgebung zunimmt (Ceyhan, Schafer et al. 2010). Dieser neurotrophische Faktor fördert die NI von Tumorzellen und deren Wachstum und Überleben (Ceyhan, Giese et al. 2006).

Die NI ist nicht nur von zentraler Bedeutung für die Schmerzsymptomatik, sondern auch für das Überleben der Patienten. In einer Metaanalyse zeigte sich sowohl in der univariaten (HR 1,86, 95% CI 1,67-2,08,  $p < 0,00001$ ) als auch in der multivariaten Analyse (HR 1,58, 95% CI 1,36-1,84,  $p < 0,00001$ ) ein negativer Einfluss der NI auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit PDAC (Schorn, Demir et al. 2017). Darüber hinaus ist die PNI mit einer gesteigerten Rezidivrate assoziiert und das krankheitsfreie (HR 2,23, 95 % CI 1,13-4,41,  $p < 0,05$ ) sowie das progressionsfreie (HR 2,82, 95 % CI 1,97-4,04,  $p < 0,000001$ ) Überleben waren bei der Metaanalyse ebenfalls deutlich kürzer (Schorn, Demir et al. 2017). Interessanterweise wirkt sich nicht nur die Tatsache der NI an sich, sondern auch deren Intensität auf das Überleben aus. Die Prognose von Patienten mit endoneuraler Invasion ist gemindert gegenüber der von Patienten, bei denen die Tumorzellen nur perineural invadieren (Chatterjee, Katz et al. 2012). Leider siedeln sich die Tumorzellen im Rahmen der NI auch im Retroperitoneum ab, was zur Entstehung von Lokalrezidiven führt und R0-Resektionen beim PDAC nahezu unmöglich macht (Marchesi, Piemonti et al. 2010). Insgesamt ist die NI also einerseits mit starken Schmerzen, andererseits mit einer geringeren Überlebenszeit assoziiert. Somit könnten Schmerzen als Zeichen einer erhöhten NI als prognostisch ungünstig gewertet werden.

### ***1.3.3 Schmerztherapie***

Neben der Schmerzqualität ist auch die Behandlung der Schmerzen beim PDAC eine Herausforderung von größter Bedeutung. Bei milden Schmerzen können nach dem WHO-Stufenschema zunächst nichtsteroidale Antirheumatika gegeben werden. Reicht dies in maximaler Dosierung nicht aus, so erfolgt in der zweiten Stufe die Kombination mit einem schwachen Opioid-Analgetikum, z.B. Tramadol. Häufig ist jedoch eine Eskalation des WHO-Stufenschemas bis hin zum Gebrauch von hochpotenten Opioiden notwendig (Hameed, Hameed et al. 2010). Für die Behandlung neuropathischer Schmerzen kann Gabapentin

gegeben werden, bei Kompression der Nerven durch den Tumor können Kortikosteroide hilfreich sein (Hameed, Hameed et al. 2010).

Bei einer Vielzahl an Patienten unter Opioidtherapie kommt es zu gravierenden Nebenwirkungen wie Sedierung, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation. Die meisten Nebenwirkungen verbessern sich im Laufe der Therapie und unter Begleitmedikation, die Obstipation bleibt jedoch bestehen und muss in vielen Fällen mit Laxantien therapiert werden. Zudem führt die Anwendung von Opiaten zu sozioökonomischen Folgen wie Abhängigkeit oder Verlust des Arbeitsplatzes. So waren in einer kanadischen Studie Patienten nach einer Opioidtherapie über zwei Jahre häufiger arbeitslos als Patienten, die keine Opiate eingenommen hatten (Fitzcharles, Shir et al. 2013).

Trotz optimaler medikamentöser Therapie ist vor allem in palliativen Situationen nicht immer Schmerzfreiheit zu erreichen. In vielen Fällen muss daher interventionell vorgegangen werden, da die konservative Therapie nicht ausreicht. Ein mögliches Verfahren ist die Neurolyse des Plexus coeliacus (neurolytic celiac plexus block, NCPB bzw. percutaneous celiac plexus neurolysis, CPN) (Hameed, Hameed et al. 2010, Arcidiacono, Calori et al. 2011, Nagels, Pease et al. 2013). NCPB bezeichnet die vorübergehende Unterbrechung der neuralen Weiterleitung durch Injektion eines Lokalanästhetikums, während es bei der CPN des Plexus coeliacus um einen längerfristigen Effekt mittels Alkohol- oder Phenolinjektion geht (Hameed, Hameed et al. 2010). Die Neurolyse kann blind, CT-gesteuert oder EUS-gesteuert durchgeführt werden. In einer Metaanalyse aus 2007 konnte durch den NCPB keine Beendigung, jedoch eine Reduktion des Opioidbedarfs erreicht werden (Yan and Myers 2007). Der analgetische Effekt hält ein bis zwei Monate an und senkt das Schmerzniveau im Vergleich zu einer systemischen Analgesie signifikant (Hameed, Hameed et al. 2010). Mit zunehmender Ausbreitung des Tumors sinkt er jedoch. Da der NCPB zwar die viszerale Schmerzweiterleitung unterbricht, nicht jedoch die somatische und die neuropathische, kommt es bei einigen Patienten zur Schmerzrefraktärität am Lebensende (Rykowski and Hilgier 2000). Die häufigsten Nebenwirkungen umfassen lokale Schmerzen an der Injektionsstelle (96%), Hypotonie (10 %) und anhaltende Diarrhoen aufgrund der vegetativen Blockade (44%) (Eisenberg, Carr et al. 1995). Zudem bestehen die Risiken einer Fehlpunktion mit Pneumothorax und Blutungen aus der Aorta oder dem Truncus coeliacus. Weiterhin kann es zu neurologischen Komplikationen wie Paraplegie der unteren Extremität kommen (Eisenberg, Carr et al. 1995). Häufig sind mehrere Interventionen nötig.

Eine weitere Methode der Schmerztherapie ist die intrathekale Verabreichung von Analgetika. Diese kommt zur Anwendung, wenn die umfassende Schmerztherapie ineffektiv ist oder die Patienten unter den Nebenwirkungen leiden (Hameed, Hameed et al. 2010). Geeignete Medikamente sind in erster Linie Opiate wie Morphin und Hydromorphon (Smith, Deer et al. 2008). Die intrathekale Applikation von Analgetika bietet den Vorteil einer geringeren Analgetikadosis sowie einer besseren Verträglichkeit (Hameed, Hameed et al. 2010). Bei Patienten, die eine kurative oder palliative Operation erhalten, kann auch eine intraoperative Denervation des Pankreas erfolgen, dabei wird die oben genannte Blockade der Ganglia coeliaca intraoperativ unter besserer Sicht durchgeführt (Lillemoe, Cameron et al. 1993). Insgesamt sind die Schmerzen beim PDAC jedoch eine große Herausforderung und häufig schwer zu therapieren.

## 2 Ziel der Metaanalyse

Das Phänomen der NI wurde erstmals 1994 beschrieben (Bockman, Buchler et al. 1994). Bei der NI wurde bereits nachgewiesen, dass sie sich negativ auf das Überleben und die Rezidivrate der Patienten auswirkt und dass ein Zusammenhang zwischen Schmerzen und NI besteht. Hier stellt sich die Frage, ob auch ein Zusammenhang zwischen Schmerzen und Überleben bzw. Rezidivrate beim PDAC und bei der invasiven IPMN existiert. Eine eventuelle therapeutische Konsequenz wäre, Schmerzen als zusätzliches Kriterium bei der Frage nach Resektion anzuwenden, die Therapieschemata nach dem Auftreten von Schmerzen anzupassen. Interessant wäre, ob durch eine adäquate Schmerztherapie eine Verbesserung der Prognose erzielt werden kann.

Das Hauptziel der vorliegenden Doktorarbeit war daher, durch eine Analyse der vorhandenen Literatur folgende Fragen zu beantworten:

1. Wirken sich Schmerzen beim PDAC und bei der invasiven IPMN nach potenziell kurativer Resektion auf die Überlebenszeit aus?
2. Wirken sich Schmerzen auf die mediane Überlebenszeit aus?
3. Wirken sich Schmerzen auf die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate aus?
4. Wirken sich Schmerzen auf die Rezidivrate nach Resektion aus?

# 3 Material und Methoden

## 3.1 Studiendesign

Um eine möglichst hohe Qualität der systematischen Übersichtsarbeit zu gewährleisten, wurden die Richtlinien der Preferred Reporting Systems for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines 2009 herangezogen (Moher, Liberati et al. 2010).

## 3.2 Suchstrategien

Die medizinischen Datenbanken von Pubmed, Google Scholar, Scopus und Cochrane wurden auf die vordefinierten Schlüsselwörter hin durchsucht: "Pain", "Pancreatic Cancer", "Pancreatic Ductal Adenocarcinoma", "Survival", "Recurrence", "Neural Invasion", "Perieural Invasion".

Alle Artikel, welche in einer englischsprachigen Zeitschrift publiziert wurden und die den Einfluss von Schmerzen auf das Überleben bzw. die Rezidivrate thematisierten, wurden eingeschlossen. Artikel, bei denen andere Tumorarten untersucht wurden, wurden aus der Metaanalyse ausgeschlossen.

## 3.3 Datenextraktion

Nur Studien mit einem ausreichenden Verdacht auf ein PDAC oder eine invasive IPMN wurden eingeschlossen. Studien, in denen es um andere Karzinome als das PDAC oder die invasive IPMN ging, sowie Studien ohne Korrelation der Schmerzen mit dem Überleben, der Rezidivrate oder der NI wurden ebenfalls ausgeschlossen. Bei manchen Patienten erfolgte zwar keine histologische Sicherung, jedoch war aufgrund der Befundkonstellation der hinreichende Verdacht auf ein PDAC gegeben. Dies war angegeben als Kombination aus intraoperativer Beurteilung und präoperativer Diagnostik (Ridder and Klempnauer 1995, Kelsen, Portenoy et al. 1997).

Studien, in denen >50 % der Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie oder intraoperativer Radiatio eingeschlossen waren, wurden aus der Metaanalyse ausgeschlossen. Studien mit < 20 Patienten oder die nicht englischsprachig waren, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Ziel war ebenfalls, die Auswirkung von Schmerzen auf das Überleben nach potenziell kurativer Resektion zu untersuchen. Aufgrund der Datenlage wurden auch Studien, in denen es um Patienten mit palliativer Intervention ging, eingeschlossen. Dies ist in der vorliegenden Arbeit bei den jeweiligen Studien ausdrücklich angegeben.

Mit den eingeschlossenen Artikeln wurde eine systemische Übersichtsarbeit durchgeführt. Danach wurden die Daten analysiert und die Überlebensparameter median survival, Odd's Ratio (OR), Hazard Ratio (HR) und Risk Ratio (RR) extrahiert.

Übersicht über die Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Histologische Sicherung oder hinreichender Verdacht auf invasive IPMN oder PDAC</b></li><li>• <b>Englische Sprache</b></li><li>• <b>Mindestens 20 Patienten</b></li><li>• <b>Keine intraoperative Radiatio</b></li><li>• <b>Höchstens 50 % der Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie</b></li><li>• <b>Schmerzstatus der Patienten angegeben</b></li></ul>

Abb. 1: Einschlusskriterien der Metaanalyse

Für die Metaanalyse war nicht die Stärke der Schmerzen, sondern die Frage nach dem Vorhandensein einer Schmerzsymptomatik von Bedeutung.

### 3.5 Überleben

Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) wurde standardmäßig als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Operation und dem Todeszeitpunkt definiert. Es wurde keine Unterscheidung bezüglich der Todesursache wie beispielsweise Tod durch die Tumorerkrankung angestrebt, sondern jede Todesursache -auch eine nicht-tumorbezogene-

wurde akzeptiert. Jede Studie wurde auf die verwendeten Definitionen der Überlebenszeiten hin durchsucht.

Aus den Studien entnommene univariate oder multivariante HRs, ORs und RRs wurden anschließend in einzelnen Meta-Analysen zusammengefasst.

Die mediane Überlebenszeit wurde standardmäßig als Zeitpunkt definiert, an dem 50 % der Patienten verstorben waren. Aus den Studien wurde jeweils die durchschnittliche mediane Überlebenszeit bei Patienten mit und ohne Schmerzen errechnet.

### **3.6 Neurale Invasion**

Im Rahmen der weiteren Studie erfolgte die systematische Ausarbeitung, inwiefern das Vorliegen einer NI sich auf das Vorhandensein von Schmerzen auswirkt. Auf eine Einteilung der verschiedenen Schweregrade wurde auf Grund der zu erwartenden mangelnden Datenlage vorerst verzichtet.

### **3.7 Rezidivrate**

Neben der Untersuchung des Einflusses von Schmerzen auf das Gesamtüberleben war eine der Zielsetzungen der vorliegenden Dissertation, den Einfluss von Schmerzen auf die Rezidivrate beim PDAC und bei der invasiven IPMN zu beforschen. Das krankheitsfreie Überleben (disease free survival, DFS) wurde standardmäßig als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und dem Auftreten eines Rezidivs definiert.

### **3.8 Deskriptive Analyse**

Für die systematische Übersichtsarbeit wurden alle relevanten Informationen extrahiert und miteinander verglichen. Hierbei ging es um die qualitative Analyse der Auswirkung von Schmerzen auf das Überleben beim PDAC und bei der invasiven IPMN. Ferner waren der Einfluss von Schmerzen auf die Rezidivrate und die Frage, welche Zusammenhänge zwischen Schmerzen und NI bei o.g. Tumorerkrankung bestehen, von Interesse.

### 3.9 Statistische Analyse

Die Metaanalyse wurde mit der Software Review Manager (RevMan 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) durchgeführt.

Entsprechend den Vorgaben des Cochrane Handbook (Higgins JPT, Green S, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 , updated March 2011, The Cochrane Collaboration, 2011) erfolgte anschließend die Zusammenfassung der univariaten und multivariaten HRs, ORs und RRs in einzelnen Meta-Analysen. Die Heterogenität zwischen den Studien wurde durch den "Inconsistency statistic" ( $I^2$ ) quantifiziert. Für die Metaanalysen wurde die jeweilige Heterogenität festgelegt;  $I^2=0$  wurde definiert als keine Heterogenität,  $0 < I^2 < 50\%$  als leichte und  $I^2 \geq 50\%$  als starke Heterogenität zwischen den einzelnen Studien. Wenn  $I^2$  unter  $50\%$  lag und somit eine geringe oder keine Heterogenität angenommen werden konnte, wurde die Effektgröße der entsprechenden Meta-Analyse nach der Mantel Haenzel Methode für „fixed effects“ berechnet (Mantel and Haenszel 1959). Lag  $I^2 > 50\%$ , wurde eine hohe Heterogenität innerhalb der Meta-Analyse angenommen und die DerSimonian-Methode für "random effects" benutzt, um die Effektgröße der Meta-Analyse zu berechnen (DerSimonian and Laird 1986). Die Auswirkung von Schmerzen auf das OS wurde in den Meta-Analysen als univariate bzw. multivariate HR, OR und RR mit entsprechenden 95%-CI zusammengefasst. Eine Effektgröße über 1 deutet dabei auf einen negativen Effekt von Schmerzen auf das OS hin. Eine HR, OR oder RR von 1 zeigt keinen wesentlichen Effekt von Schmerzen auf das OS, wohingegen eine Effektgröße kleiner 1 auf einen eher protektiven Effekt von Schmerzen im PDAC hinweist. Der p-Wert wurde auf vier Stellen genau berechnet. Eine statistisch signifikanter Einfluss der Metaanalyse wurde ab einem p-Wert von unter 0,05 ( $p < 0,05$ ) angenommen.

### 3.10 Untersuchung des Publikationsbias

Der Publikationsbias wurde mithilfe des RevMan 5.3 untersucht. Von jeder durchgeführten Metaanalyse wurde ein Funnel Plot angefertigt. Eine symmetrische Verteilung der eingeschlossenen HRs, ORs oder RRs innerhalb des Funnel plots deutet auf die Abwesenheit eines Publikationsbias hin.

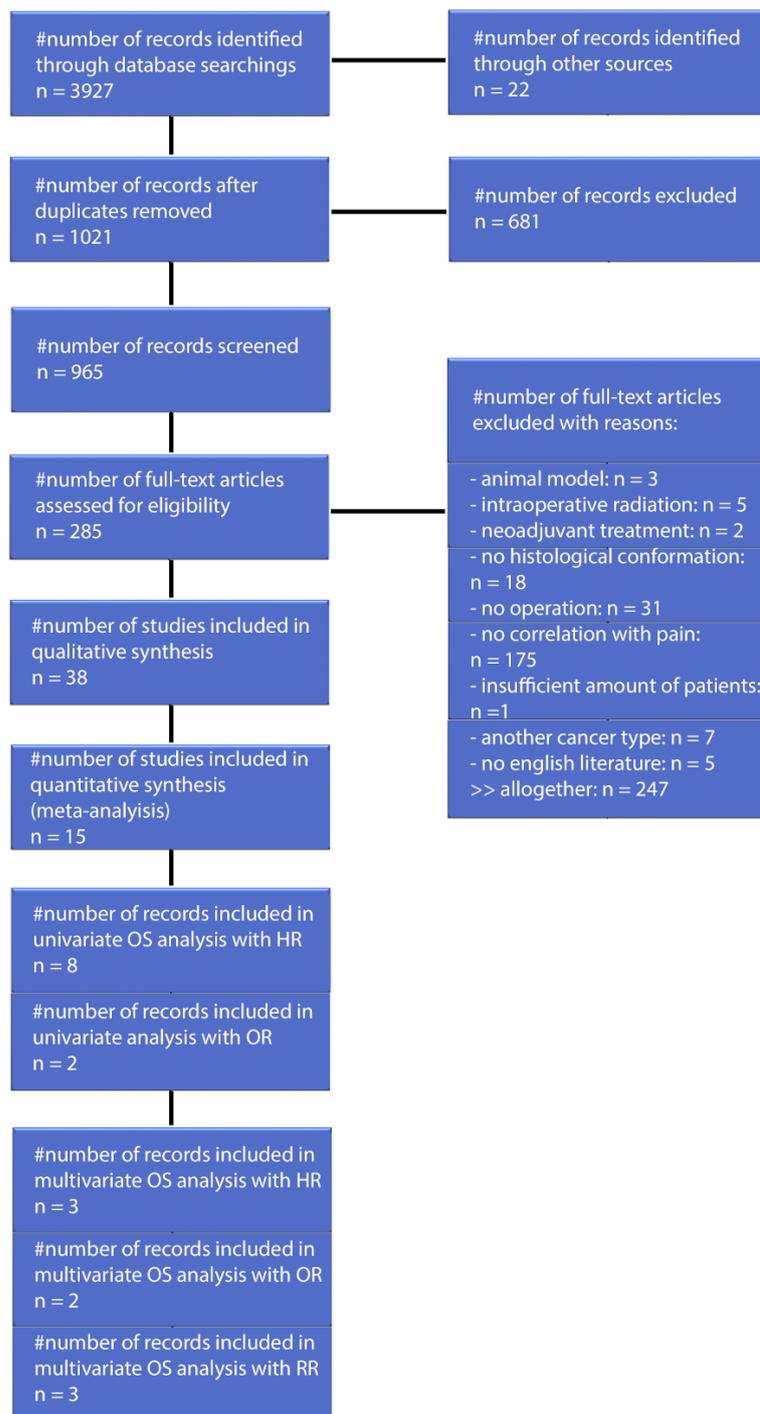
Wenn keine bzw. eine geringe Heterogenität innerhalb der Metaanalyse vorlag, wurde die Mantel-Haenszel-Methode für fixed-effects herangezogen. Wenn alle Studien innerhalb des virtuellen 95 %-Konfidenzintervalls lagen, ergab sich also kein Hinweis auf einen Publikationsbias.

Bei einer großen Heterogenität innerhalb der Metaanalyse wurde die Der-Simonian-Methode für random effects herangezogen, daher lag kein Dreieck vor, welches das 95 %-Konfidenzintervall symbolisieren würde.

# 4 Ergebnisse

## 4.1 Suchergebnisse und Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Die Durchsuchung der o.g. Datenbanken lieferte insgesamt 3927 relevante Studien. Zusätzliche Datenquellen lieferten 22 relevante Studien. Nach dem Herausfiltern der doppelten Artikel waren 1021 Artikel übrig. Nach dem Screening der Abstracts waren noch 285 komplette Artikel zu lesen, von denen 247 Artikel nicht die Einschlusskriterien erfüllten. Somit konnten 38 Studien in die systematische Übersichtsarbeit und davon 15 in die Metaanalyse eingeschlossen werden. Hierbei konnten jeweils 8 für die univariate Analyse mittels HR und 2 für die univariate Analyse mittels OR verwendet werden. Für die multivariate Analyse mittels HR konnten jeweils 3 Studien, für die mittels OR 2 Studien und für die mittels RR 3 Studien verwendet werden (Abb. 2). Diese Werte unterscheiden sich folgendermaßen: HR bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Zeit auftritt. OR bezeichnet die Stärke eines Zusammenhangs von zwei Attributen ohne Zeitfaktor. RR bezeichnet das Verhältnis der Wahrscheinlichkeiten zwischen Auftreten und nicht Auftreten eines Ereignisses ohne Zeitfaktor. Aufgrund der Existenz o.g. Unterschiede war es notwendig, die jeweiligen HRs, ORs und RRs separat auszurechnen. Die Studien werden weiter unten genau ausgeführt. Sie waren teils retrospektiv, teils prospektiv.



**Abb. 2: Study Flow Diagram und der Identifikationsprozess der systematischen Übersichtsarbeit und der Metaanalyse.** Pubmed, Google Scholar, Scopus und Cochrane wurden auf folgende Begriffe durchsucht: "Pain", "Pancreatic Cancer", "Pancreatic Ductal Adenocarcinoma", "Survival", "Recurrence", "Neural Invasion", "Perineural Invasion". Von insgesamt 3949 Studien konnten 15 Studien in die Metaanalyse eingeschlossen werden. Davon wurden 8 für die univariate Analse mittels HR und 2 für die univariate Analyse mittels OR verwendet. 3 Studien konnten für die multivariate Analyse mittels HR, 2 für die multivariate Analyse mittels OR und 2 für die multivariate Analyse mittels RR verwendet werden.

## **4.2 Zusammenfassung der medianen Überlebenszeit und der 1-,3- und 5-Jahres-Überlebensraten der systematischen Übersichtsarbeit**

Um die Auswirkung der Schmerzen auf die Überlebenszeit zu untersuchen, wurden die medianen Überlebenszeiten und die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten bei Patienten mit PDAC und invasiver IPMN jeweils mit und ohne Schmerzen korreliert.

Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle dargestellt:

Autor	Patientenanzahl	Medianes Überleben mit Schmerzen	Medianes Überleben ohne Schmerzen (p-Wert)	1-3-5 Überlebensrate in % (p-Wert)	Jahres-Überlebensrate	Definition des Überlebens/ Besonderheiten
<b>Okusaka et al. 2000</b>	n=95 n(Schmerzen)=40	19 Monate (leichte Schmerzen, n=29) 9 Monate (starke Schmerzen, n=9)	29 Monate (0,01) (p-Wert bezieht sich auf keine vs. starke Schmerzen)	n.a. (n.a.)		Vom Zeitpunkt der Operation
<b>Mujica et al. 2000</b>	n=45 n(Schmerzen)=45	n.a.	n.a. (n.a.)	Pos: 28 - n.a. - n.a. Neg: n.a. - n.a. - n.a. (n.a.)		n.a.
<b>Ridder et al. 1995</b>	n=261, n(reseziert)=192	9,0 +/- 1,9 Monate (Rückenschmerzen)	12,8 +/- 1,8 Monate (n.a.)	Pos: 30,0 - n.a. - 6,8 Neg: 53,1 - n.a. - 15,8 (n.a.) (nur resezierte Patienten + Rückenschmerzen)		n.a.
<b>Raptis et al. 2010</b>	n=335 n(Schmerzen)=63	7 Monate	n.a. (0,715)	Pos: 25 - 7 - 5 Neg: 31 - 3 - 3 (n.a.) (nur Bauchschmerzen)		n.a.
<b>Sugiura et al. 2013</b>	n=83 n(Schmerzen)=40	6,3 Monate	8,7 Monate (<0,001)	n.a.		n.a.
<b>Li et al. 2008</b>	n=134 n(Schmerzen)=54	n.a.	n.a. (n.a.)	Pos: 57,4 - 14,8 - 3,7 Neg: 70,0 - 46,3 - 39,7 (n.a.)		n.a.

				(Bauch- und Rückenschmerzen)	
<b>Lu et al. 2011</b>	n=46 n(Schmerzen)=37	n.a.	n.a. (n.a.)	1-Jahres Überlebensrate: Schmerz 1: OS 41 % Schmerz 2: OS 20 % Schmerz 3: OS 7 % neg: (Schmerz 0): OS 64 % (p=0,004, bezieht sich auf Schmerz 0-3) Schmerz 1: DFS 41 % Schmerz 2: DFS 37 % Schmerz 3: DFS 14 % neg (Schmerz 0): 74 % (p=0,0002, bezieht sich auf Schmerz 0-3)	OS: berechnet vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum Todeszeitpunkt (keine Unterscheidung bezüglich der Todesursache!) DFS berechnet als Überleben ohne lokale, regionale oder ferne Tumorprogression Schmerz 0: keine Schmerzen Schmerz 1: leichte Schmerzen Schmerz 2: moderate Schmerzen Schmerz 3: starke Schmerzen
<b>Kelsen et al. 1997</b>	n=77 n(Schmerzen)=55	A: 9,2 Monate B: 5,7 Monate	C: 21,9 Monate (p=0,045 (A vs. C)) D: 15,1 Monate (p=0,003 (B vs. D))	n.a. (n.a.)	A: resezierte Patienten mit Schmerzen B: alle Patienten mit Schmerzen C: resezierte Patienten ohne Schmerzen D: alle Patienten ohne Schmerzen Überleben vom Zeitpunkt der Operation
<b>D'Haese et al. 2014</b>	n=506 n(Schmerzen)=242	n.a.	n.a. (n.a.)	Neg: n.a.- 27,9 % - n.a. pos: (leichte Schmerzen)	OS: Zeitpunkt der Tumorresektion bis entweder zum Tod (keine

					n.a. - 15,3 % - n.a. pos (starke Schmerzen): n.a. - 15,2 % - n.a. (n.a.)	Unterscheidung bzgl. Todesursache) oder Datum des letzten Follow-ups
<b>Dumitra et al. 2012</b>	n=52 n(Schmerzen)=31	Hoher MBSS: 8,0 Monate (3,5-12,5)	Niedriger MBSS: 17,5 Monate (1,19-7,32) (n.a.)		n.a. (n.a.)	n.a. MBSS = McGill Brisbane Symptom Score: Schmerzen max. 5 von 21 Punkten
<b>Kaiser et al. 1985</b>	n=21 n(Schmerzen)=7	n.a.	n.a.		18 Monats-Überlebensrate: Pos: 50 % Neg: 50 % (n.a.)	Überleben vom Zeitpunkt der Randomisierung gemessen
<b>Ceyhan et al. 2009</b>	n=189 n(Schmerzen)=81	A: 15,0 Monate B: 10,0 Monate	28,1 Monate (p=0,0015)		Neg: n.a. - 23,4 % - n.a. Pos: (leichte Schmerzen): n.a. - 15,2 % - n.a. pos (mäßige bis starke Schmerzen): n.a. - 8,1 % - n.a. (n.a.)	Zeit zwischen der Tumoresektion und dem Tod durch die Tumorerkrankung
<b>Gobbi et al. 2013</b>	n=170 n(Schmerzen)=38	15,0 Monate (12,5 - 21,9) (Schmerzen als einziges Symptom)	n.a. (n.a.)		n.a. (n.a.)	Überleben vom Zeitpunkt der Diagnosesstellung bis zum letzten sicheren Vitalzeichen
<b>Jamal et al. 2010</b>	n=94 n(Schmerzen)=52	6,3 Monate (CI: 4,1-8,5) (hoher MBSS)	14,6 Monate (CI: 13,1 - 16,1) (n.a.) (niedriger MBSS)		n.a. (n.a.)	Zeitpunkt der Diagnosesstellung bis zum Tod bzw. zum letzten Follow-up

**Tab. 1: Der Einfluss von Schmerzen auf das mediane Überleben und auf die 1-, 3- und 5- Jahres- Überlebensrate.** Es sind jeweils die Gesamtanzahl der Patienten und die Anzahl der Patienten mit Schmerzen angegeben. Pos. bezeichnet das Vorhandensein von Schmerzen, neg. die Abwesenheit von Schmerzen. Der p-Wert bezieht sich dabei immer auf das mediane Überleben mit vs. ohne Schmerzen. n.a. steht für nicht angegeben

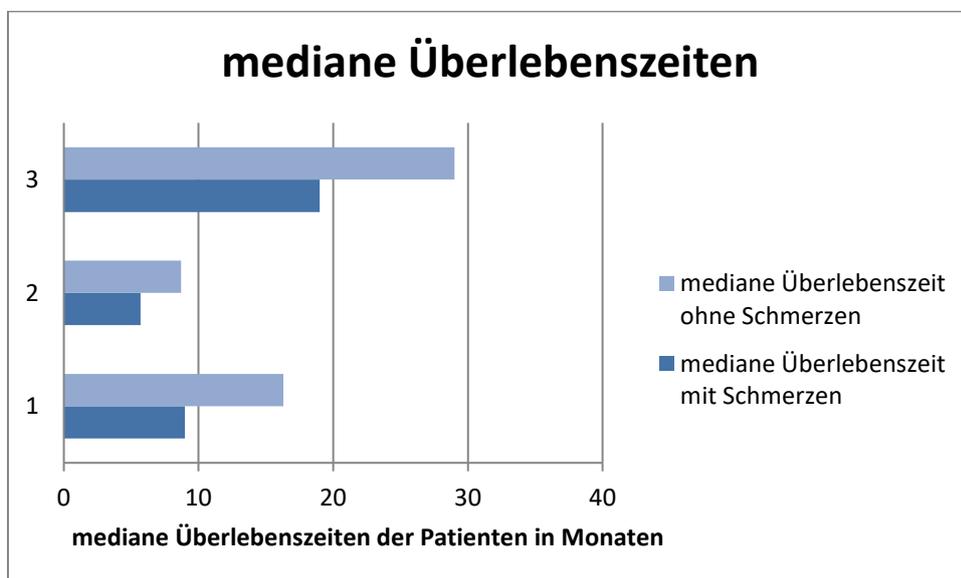
Abkürzungen: n.a.: nicht angegeben, pos: positiv, neg: negativ; OS: overall survival, DFS: disease free survival

#### 4.2.1 Mediane Überlebenszeit

Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit Schmerzen betrug durchschnittlich 9 Monate (min. 5,7 Monate (Kelsen, Portenoy et al. 1997) (B) - max. 19 Monate (Okusaka, Okada et al. 2001)) (Tab, 1; Abb. 3). In der Studie von Kelsen et al. (1997) (B), in welcher die Patienten die geringste mediane Überlebenszeit hatten, waren hierbei alle Patienten mit Schmerzen betroffen, also auch diejenigen, bei denen eine palliative Therapie erfolgt war. In der Studie von Okusaka, Okada et al. (2001) lebten jene am längsten, die leichte Schmerzen hatten. Das Überleben wurde in beiden Studien ab dem Zeitpunkt der Operation berechnet.

Die mediane Überlebenszeit der Patienten ohne Schmerzen lag im Durchschnitt bei 16,3 Monaten (min. 8,7 Monate (Sugiura, Uesaka et al. 2013) - maximal 29 Monate, (Okusaka, Okada et al. 2001)) (Tab. 8; Abb. 4). In der Studie von Sugiura, Uesaka et al. (2013) war keine Definition des Überlebens angegeben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten mit Schmerzen eine kürzere mediane Überlebenszeit aufweisen als Patienten ohne Schmerzen (Tab, 1; Abb. 3).

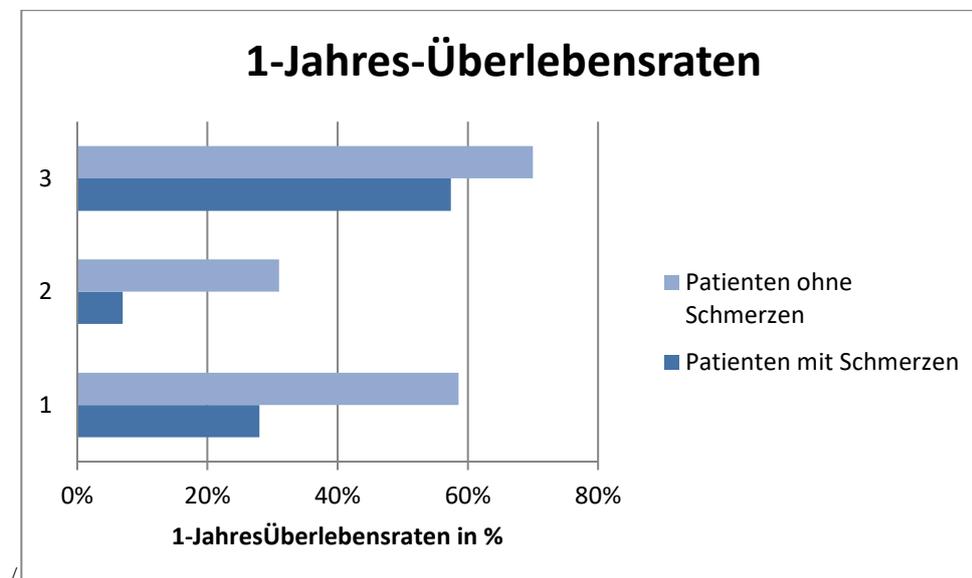


**Abb. 3:** Die medianen Überlebenszeiten sind mit Schmerzen kürzer als ohne Schmerzen. 1=durchschnittliche mediane Überlebenszeit, 2=minimale mediane Überlebenszeit, 3=maximale mediane Überlebenszeit. Patienten mit Schmerzen hatten ein medianes Überleben von 9 Monaten (5,7-19 Monate,  $p < 0,001$ ), Patienten ohne Schmerzen hatten ein medianes Überleben von 16,3 Monaten (8,7-29 Monate,  $p < 0,01$ ).

#### 4.2.2 1-,3- und 5-Jahres-Überlebensraten

Die 1-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Schmerzen lag im Durchschnitt bei 28 % (min. 7 % (Lu, Zhang et al. 2012) (pain 3) - max. 57,4%, (Li, Gao et al. 2008), Abb. 4).

Bei Patienten ohne Schmerzen betrug die 1-Jahres-Überlebensrate im Durchschnitt 58,55 % (min. 31 % (Raptis, Fessas et al. 2010) - max. 70 %, (Li, Gao et al. 2008), Abb. 5). In der Studie von Kalser et al. betrug die 18-Monats-Überlebensrate bei Patienten mit und ohne Schmerzen jeweils im Durchschnitt 50 %. In der Studie von Raptis, Fessas et al. (2010) war eine Definition des Überlebens nicht verfügbar.



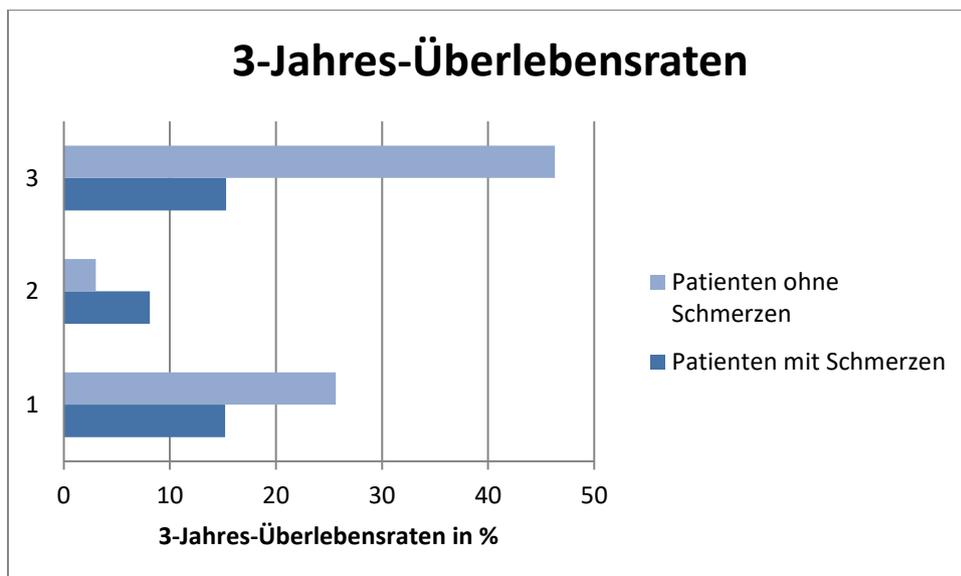
**Abb. 4:** Die 1-Jahres-Überlebensraten bei Patienten mit Schmerzen sind kürzer als die der Patienten ohne Schmerzen. 1=durchschnittliche 1-Jahres-Überlebensrate, 2=minimale 1-Jahres-Überlebensrate, 3=maximale 1-Jahres-Überlebensrate. Die 1-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Schmerzen war 28 % (min 7 % -max. 57,4%,  $p < 0,001$ ). Bei Patienten ohne Schmerzen war die 1-Jahres-Überlebensrate 58,55 % (min. 31 % - max. 70 %,  $p < 0,01$ ).

Die 3-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Schmerzen lag im Durchschnitt bei 15,2 % (min. 8,1 % (Ceyhan, Bergmann et al. 2009) - max. 15,3 % (D'Haese, Hartel et al. 2014), Abb. 5). Die betroffenen Patienten in der Studie von Ceyhan, Bergmann et al. (2009) litten unter starken Schmerzen, jene in der Studie von D'Haese, Hartel et al. (2014) unter milden Schmerzen. In der Studie von Ceyhan, Bergmann et al. (2009) war die Überlebenszeit als Zeit

zwischen der Resektion und dem Tod aufgrund des Tumors definiert, in der Studie von D'Haese, Hartel et al. (2014) vom Zeitpunkt der Resektion bis zum Tod aufgrund jeder Ursache oder bis zum letzten Follow-up.

Bei Patienten ohne Schmerzen lag die 3-Jahres-Überlebensrate im Durchschnitt bei 25,65 % (min. 3 % (Raptis, Fessas et al. 2010) - max. 46,3 % (Li, Gao et al. 2008), Abb. 6). Bei keiner der Studien war eine Definition der Überlebenszeit vorhanden.

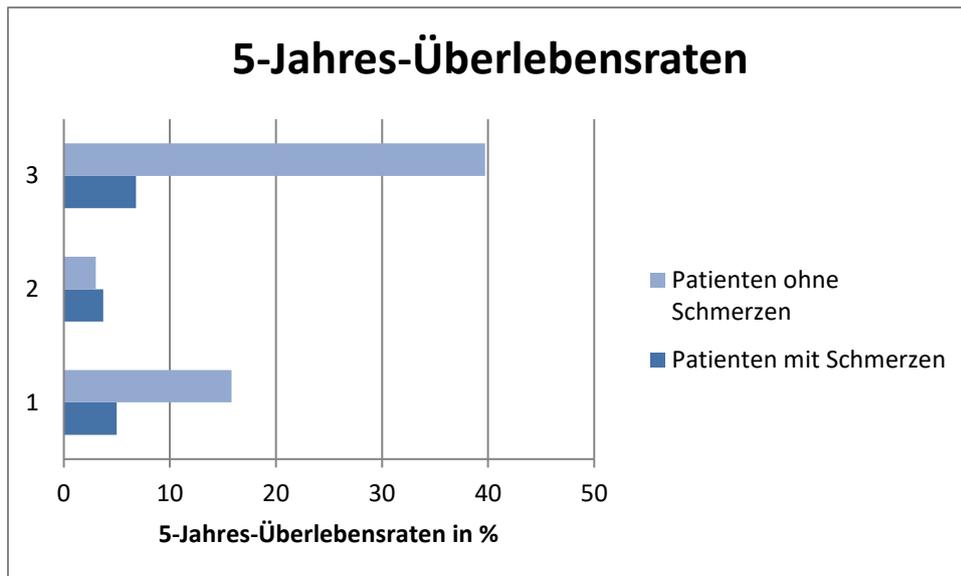
Dies war der einzige Fall, in dem die minimale 3-Jahres-Überlebensrate von Patienten ohne Schmerzen im Durchschnitt mit 3 % geringer war als jene von Patienten mit Schmerzen (8,1 %). Die durchschnittliche 3-Jahres-Überlebensrate war hierbei jedoch bei schmerzlosen Patienten mit 25,65 % höher als bei Patienten mit Schmerzen (15,2 %).



**Abb. 5:** Die 3-Jahres-Überlebensraten bei Patienten mit Schmerzen sind kürzer als die der Patienten ohne Schmerzen. 1=durchschnittliche 3-Jahres-Überlebensrate, 2=minimale 3-Jahres-Überlebensrate, 3=maximale 3-Jahres-Überlebensrate. Die 3-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Schmerzen lag bei 15,2 % (min. 8,1 % - max. 15,3 %,  $p < 0,01$ ). Bei Patienten ohne Schmerzen war die 3-Jahres-Überlebensrate 25,65 % (min. 3 % - max. 46,3 %,  $p < 0,1$ )

Patienten mit Schmerzen wiesen im Durchschnitt eine 5-Jahres-Überlebensrate 5 % (min. 3,7 % (Li, Gao et al. 2008) - max. 6,8 % (Ridder and Klempnauer 1995), Abb. 7) auf. Auch hier war in beiden Studien keine Definition der Überlebenszeit angegeben.

Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten ohne Schmerzen war im Durchschnitt 15,8 % (min. 3 % (Raptis, Fessas et al. 2010) - max. 39,7 % ((Li, Gao et al. 2008), Abb. 6).



**Abb. 6:** Die 5-Jahres-Überlebensraten bei Patienten mit Schmerzen sind kürzer als die der Patienten ohne Schmerzen. 1=durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate, 2=minimale 5-Jahres-Überlebensrate, 3=maximale 5-Jahres-Überlebensrate. Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Schmerzen war 5 % (min. 3,7 % (Li, Gao et al. 2008)- max. 6,8 %,  $p < 0,01$ ) (Li, Gao et al. 2008). Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten ohne Schmerzen war 15,8 % (min. 3 % - max. 39,7 %).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Schmerzen mit einer geringeren durchschnittlichen 1- und 3-Jahres-Überlebensrate korrelieren. Ferner sind Schmerzen mit einem geringeren maximalen und medianen Wert der 5-Jahres-Überlebensrate assoziiert. Patienten mit Schmerzen wiesen eine geringfügig bessere minimale 5-Jahres-Überlebensrate auf als jene ohne Schmerzen. Alle Studien zeigten eine schlechtere 1-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Schmerzen.

#### 4.3 Übersicht über die einzelnen eingeschlossenen Studien

Eines der Ziele der vorliegenden Arbeit war, die vorhandenen qualitativen Aussagen in der Literatur bezüglich folgender Fragestellungen zu extrahieren: Welchen Effekt haben die Schmerzen auf die Überlebenszeit und die Rezidivrate? Die jeweiligen Aussagen in den relevanten Artikeln sollen nun näher beleuchtet werden.

#### *4.3.1 Die Auswirkung von Schmerzen auf die Überlebenszeit*

Es werden zunächst die Charakteristika der einzelnen Studien näher betrachtet, die in die Metaanalyse der vorliegenden Arbeit eingeschlossen wurden. Diese werden im Folgenden alphabetisch nach Namen des Erstautors aufgeführt.

**Ben et al. 2010:** Die Studie ist eine prospektive Follow-up-Studie, die Tumorart ist das PDAC, die Situation war kurativ. Es wurden 94 in kurativer Intention resezierte Patienten eingeschlossen. 64 Patienten (68,09%) hatten abdominale Schmerzen, 29 (30,85 %) eine NI. Das Gesamtüberleben wurde als Zeitintervall zwischen dem Datum der Operation und dem letzten Follow-up bzw. dem Tod aufgrund des PDAC definiert. Es wurde die Expression von L1-CAM (L1-Cell Adhesion Molecule) und GDNF (Glial Cell-line Derived Neurotrophic Factor) mit der NI und dem Gesamtüberleben bei Patienten mit PDAC korreliert (Ben, Wang et al. 2010). Schmerzen präsentierten sich hier als Indikator für ein schlechtes Langzeitüberleben, auch wenn sie nach einer kurativen Resektion auftraten (Ben, Wang et al. 2010).

**Barugola et al. 2009:** Die Studie ist eine prospektive Follow-up-Studie, die Tumorart ist das PDAC, die Situation war teils kurativ, teils palliativ. Es wurden 224 Patienten eingeschlossen, 136 Patienten (60,71 %) hatten Schmerzen, deren Lokalisation nicht angegeben war. Das Überleben wurde vom Zeitpunkt der Operation bis zum Tod des Patienten berechnet. Es wurde untersucht, welche Patienten für eine Resektion des PDAC geeignet sind. Die Patienten waren bei dieser Studie in long survivors (LS) und early death (ED) eingeteilt. Von den 136 Patienten mit Schmerzen waren 77 (42,45 %) der 181 LS-Patienten und 27 (62,79 %) der 43 ED-Patienten betroffen. In 125 Fällen (55,80 %) wurde eine R0-Resektion, in 64 Fällen (28,57 %) eine R1-Resektion und in 35 Fällen (15,62 %) eine R2-Resektion durchgeführt, somit wurden die Patienten teils kurativ, teils palliativ behandelt. 84 Patienten erhielten eine adjuvante Therapie, hiervon wurden 33 Patienten mit FUFA (Fluoruracil/Folinsäure), 68 mit Gemcitabine und 51 mit Radiochemotherapie behandelt. Patienten mit Schmerzen hatten eine kürzere Gesamtüberlebenszeit als jene ohne Schmerzen. Die Dauer der Schmerzsymptomatik war mit einem höheren Risiko für ED assoziiert. Schmerzen könnten hierbei ein Warnzeichen sein. In der Studie war eine Schmerzdauer über 40 Tage ein deutlicher prognostischer Faktor, um Patienten herauszufiltern, die in der Bildgebung zwar als resektabel eingestuft werden, aber keine Kandidaten für eine Resektion sind (Barugola, Partelli et al. 2009).

**Ceyhan et al. 2009:** Die Studie ist eine prospektive Follow-up-Studie, die Tumorart ist sowohl das PDAC als auch die invasive IPMN, die Situation war kurativ. Es wurden insgesamt 189 Patienten eingeschlossen (n=149 mit PDAC, n=40 mit invasiver IPMN). 81 Patienten (42,86 %) hatten abdominale Schmerzen. 37 (19,57 %) litten unter milden, 44 (23,28 %) unter mäßigen bis starken Schmerzen. 79 % der Patienten mit PDAC und 35 % der Patienten mit invasiver IPMN wiesen eine neurale Tumorzellinvasion auf. Das Gesamtüberleben wurde als Zeitspanne zwischen dem Datum der Operation und dem Tod durch den Tumor definiert. Die jeweiligen Proben von den 149 resezierten Patienten mit PDAC und 40 Patienten mit invasiver IPMN wurden auf neuropathische Veränderungen und deren potenziellen Zusammenhang mit Schmerzen untersucht. Die mediane Überlebenszeit der Patienten, die mit Schmerzen reseziert bzw. nicht reseziert wurden, war wesentlich kürzer als die der schmerzfreien Patienten (15 Monate bzw. 10 Monate vs. 28,1 Monate). Ähnlich verhielt es sich mit den 3-Jahres-Gesamtüberlebensraten: Die der Patienten ohne Schmerzen lag bei 23,4 %, mit milden Schmerzen betrug sie 15,2 % und nach 3 Jahren lebten im Schnitt noch 8,1 % der Patienten mit starken Schmerzen (Ceyhan, Bergmann et al. 2009).

**Dang et al. 2006:** Die Studie ist eine prospektive Follow-up-Studie, die Tumorart das PDAC, die Situation war kurativ. Es wurden 56 Patienten eingeschlossen. Die jeweilige Anzahl der Patienten mit Schmerzen bzw. mit NI sowie die Schmerzlokalisierung waren nicht angegeben. Eine Definition des Überlebens war nicht angegeben. In der Studie wurden die Proben von 56 Patienten mit PDAC nach einer Whipple-Operation untersucht. Schmerzen waren auch hier ein Parameter für eine ungünstige Prognose. Das relative Risiko für das Gesamtüberleben mit leichten Schmerzen betrug 0,261 (p=0,018), mit mäßigen Schmerzen 0,281 (p=0,022) und mit starken Schmerzen 0,540 (p=0,233). Da dies die einzige Studie mit univariater Analyse mittels RR war, konnte dieser Teil keiner Metaanalyse zugeführt werden. Die RR der multivariaten Analyse ist in 4.5. aufgeführt. Auch hier waren Schmerzen ein signifikanter negativer prognostischer Faktor für die Überlebenszeit. Das relative Risiko für das Gesamtüberleben mit leichten Schmerzen betrug 0,261 (p=0,018), mit mäßigen Schmerzen 0,281 (p=0,022) und mit starken Schmerzen 0,540 (p=0,233) (Dang, Zhang et al. 2006).

**D'Haese et al. 2014:** Die Studie ist eine eine prospektive Follow-up-Studie, die Tumorart ist sowohl das PDAC als auch die invasive IPMN, die Situation war kurativ. Es wurden 506 Patienten (n=469 mit PDAC, n=37 mit invasiver IPMN) eingeschlossen. Von allen Patienten hatten 242 (47,83 %) abdominale Schmerzen. 172 (33,99%) litten unter milden, 70 (13,83 %) unter mäßigen bis starken Schmerzen. Das Gesamtüberleben war als Zeitspanne

zwischen dem Datum der Resektion und dem Tod aufgrund jeder Ursache oder bis zum letzten Follow-up definiert. Generell befasst sich der Artikel mit den verschiedenen Aspekten des Schmerzes bei Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse. Schmerzen waren hier direkt mit einer verschlechterten Überlebenszeit assoziiert. Weiterhin war das Überleben der Patienten mit PDAC signifikant durch die Stärke der Schmerzen beeinflusst ( $p=0,0084$ ). Ferner äußerten die Autoren die Überlegung, dass die Patienten mit starken Schmerzen neben der verstärkten NI durch die Tumorzellen auch mehr Begleiterkrankungen entwickeln könnten. Sie könnten verstärkt Analgetika erhalten und eventuell körperlich nicht so mobil sein wie Patienten ohne Schmerzen. Daher könnten sie leichter eine Thrombose oder eine Pneumonie entwickeln, was zu weiterer Immobilität führt und die Prognose verschlechtert. Darüber hinaus könnte das Vorhandensein von Schmerzen, speziell starken Schmerzen, als Indikation für aggressivere regionale Therapien wie Bestrahlung oder prolongierte adjuvante Chemotherapie genutzt werden. Daher sollten Bauchschmerzen bei Erkrankungen des Pankreas viel aufmerksamer beobachtet und dokumentiert werden, um sie als zusätzliche diagnostische Möglichkeit zu nutzen, um die Dignität des Tumors und die Prognose des Patienten einzuschätzen (D'Haese, Hartel et al. 2014).

**Dumitra et al. 2013:** Die Studie ist retrospektiv, die Tumorart das PDAC, die Situation war palliativ. Es wurden 52 Patienten mit PDAC eingeschlossen, 31 (59,62 %) hatten Schmerzen, deren Lokalisation nicht angegeben war. Eine Definition der Überlebenszeit war nicht verfügbar. 24 Patienten (48 %) wurden erhielten eine palliative Intervention. Es wurde untersucht, ob der McGill Brisbane Symptom Score (MBSS) das Überleben bei PDAC besser voraussagen könne als das Verhältnis von CA 19-9 zu Bilirubin. Die HR für das Überleben mit bzw. ohne Schmerzen war jedoch nicht allein im Bezug auf Schmerzen verfügbar, sondern es wurde hierfür der MBSS verwendet. Schmerzen fanden hier einen Einfluss von maximal 5 Punkten bei einer möglichen Gesamtpunktzahl von 21 Punkten. Genauere Zahlen diesbezüglich waren nicht verfügbar. In dieser Studie wurde deutlich, dass die Patienten mit einem hohen MBSS ein schlechteres medianes Überleben zeigten als jene mit einem niedrigen MBSS (8,0 vs. 17,5 Monate). Eine Limitation der Studie ist, dass bei dem verwendeten MBSS Schmerzen 5 von maximal 21 Punkten ausmachten. Aus dieser Sichtweise wäre es denkbar, dass Patienten mit hohem MBSS dennoch keine Schmerzen hatten, was letzten Endes ebenfalls zu einer Verzerrung der Daten führen könnte. Da Schmerzen jedoch zu den Hauptsymptomen des PDAC gehören, wurde diese Studie eingeschlossen (Dumitra, Jamal et al. 2013).

**Jamal et al. 2010:** Die Studie ist retrospektiv, die Tumorart ist das PDAC, die Situation war palliativ. Es wurden 94 Patienten eingeschlossen, 52 (55,32 %) hatten Schmerzen, deren Lokalisation nicht angegeben war. Die Überlebenszeit wurde vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum Todeszeitpunkt bzw. zum letzten Follow-up berechnet. Generell ging es in der Studie um die Frage, welche Parameter geeignet sind, das Überleben bei Patienten mit nicht resektablem PDAC vorherzusagen. 42 Patienten (44,68 %) erhielten einen Bypass, 24 (25,53 %) einen endoskopischen Stent. 27 Patienten (28,72 %) erhielten keine palliative Intervention. Die Diagnose PDAC war entweder histologisch gesichert worden oder es ergab sich aufgrund der Bildgebung der hinreichende Verdacht auf ein PDAC. Schmerzen konnten als unabhängiger negativer prognostischer Faktor beim PDAC identifiziert werden (Jamal, Doi et al. 2010).

**Kelsen et al. 1997:** Die Studie ist prospektiv, die Tumorart das PDAC, die Situation war sowohl palliativ als auch kurativ. Es wurden 77 Patienten eingeschlossen, davon hatten 55 (71,42 %) abdominale Schmerzen. Das Überleben wurde ab dem Zeitpunkt der Operation definiert. Es wurde untersucht, ob Schmerzen beim operablen PDAC das Überleben beeinflussen. Alle Patienten erhielten eine explorative Laparotomie. Insgesamt 26 Patienten, davon 14 Schmerzpatienten, wurden einer Resektion zugeführt. Alle resezierten Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Bauch- oder Rückenschmerzen waren mit der Irresektabilität des Tumors assoziiert, andererseits hatten Patienten mit resektablem PDAC ein signifikant besseres medianes Überleben (15,1 vs. 5,5 Monate,  $p=0,0009$ ). Schmerzen waren ein starker negativer prognostischer Faktor für das Überleben (Kelsen, Portenoy et al. 1997).

**Li et al. 2008:** Die Studie ist eine prospektive Follow-up-Studie, die Tumorart ist das PDAC, die Situation war kurativ. Es wurden 134 Patienten eingeschlossen, 54 (40,29 %) hatten abdominale bzw. Rückenschmerzen. Die Überlebenszeit war nicht definiert. In der Studie wurde bei Patienten mit PDAC des Pankreaskopfes nach R0-Resektion untersucht, welche Faktoren mit dem Überleben assoziiert sind. Schmerzen waren ein signifikanter prognostischer Faktor für eine kürzere Überlebenszeit (Li, Gao et al. 2008).

**Lu et al. 2012:** Die Studie ist eine prospektive Follow-up-Studie, die Tumorart ist das PDAC, die Situation war kurativ. Es wurden 46 Patienten eingeschlossen,  $n=37$  (80,43 %) hatten Schmerzen, deren Lokalisation nicht angegeben war. Das Gesamtüberleben wurde vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum letzten Follow-up bzw. bis zum Tod des Patienten berechnet. In der Studie wurde die Korrelation der Überexpression von EphB2 (B-type erythropoietin producing hepatocellular)-Rezeptoren und deren Ephrinliganden mit der

Progression und den Schmerzen beim PDAC untersucht. Alle Patienten erhielten eine Operation nach Whipple und eine adjuvante Chemotherapie. Diese Studie lieferte als einzige Studie ein krankheitsfreies Überleben und konnte als Einzelstudie somit keiner Metaanalyse zugeführt werden. Schmerzen waren ein deutlicher prognostischer Faktor für das krankheitsfreie (OR 1,579, CI 0,995-2,504) und das Gesamtüberleben. Darüber hinaus war die Überexpression von EphB2 und seinem Liganden ephrin-B2 mit Bauch- und Rückenschmerzen assoziiert. Gleichzeitig wurde in der multivariaten Analyse deutlich, dass die neben den Schmerzen o.g. Überexpression ein unabhängiger prognostischer Faktor für das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben war (Lu, Zhang et al. 2012).

**Maire et al. 2002:** Die Studie ist eine prospektive Follow-up-Studie, die Tumorart sowohl die invasive IPMN als auch das PDAC, die Situation war kurativ. Es wurden 73 Patienten eingeschlossen, davon 51 mit invasiver IPMN und 22 mit Carcinoma in situ. 13 Patienten (17,81 %) hatten abdominale Schmerzen. Das Überleben wurde vom Zeitpunkt der Operation bis zum Tod des Patienten oder bis zum letzten Follow-up berechnet. Ziel der Studie war, die Prognose von Patienten mit invasiver IPMN mit der von jenen mit PDAC zu vergleichen. 73 Patienten wurden eingeschlossen und alle Patienten wurden in kurativer Intention reseziert. 7 Patienten erhielten eine adjuvante Radiatio bzw. Chemotherapie. Auch hier wurde deutlich, dass initiale Bauchschmerzen einen negativen prognostischen Faktor darstellten (Maire, Hammel et al. 2002).

**Müller et al. 2008:** Die Studie ist prospektiv, die Tumorart ist das PDAC, die Situation war palliativ. Es wurden 136 Patienten eingeschlossen, 80 Patienten (58,82 %) hatten Schmerzen, deren Lokalisation nicht angegeben war, davon hatten 72 Patienten milde bis mäßige, 8 starke Schmerzen. Das Gesamtüberleben wurde ab dem Zeitpunkt der Pankreasoperation berechnet. In der Studie wurde untersucht, welche Faktoren sich auf die Überlebenszeit bei Patienten mit PDAC auswirken. Alle Patienten hatten eine Bypassoperation aufgrund eines nicht resezierbaren PDAC erhalten. Die Studie wurde von der Autorin der vorliegenden Arbeit in zwei Teile A und B unterteilt, da für A und B jeweils getrennte HRs berechnet worden waren. Jeder Teil wurde in der Metaanalyse aufgrund der jeweils vorhandenen HR separat ausgewertet. A steht hierbei für milde/mäßige täglich vorhandene Schmerzen, B steht für starke täglich vorhandene Schmerzen. Es zeigte sich, dass tägliche Schmerzen mit einer signifikant schlechteren Überlebenszeit assoziiert waren (Muller, Friess et al. 2008).

**Sugiura et al. 2013:** Die Studie ist eine prospektive Follow-up-Studie, die Tumorart war das PDAC, die Situation war palliativ. Es wurden 83 Patienten eingeschlossen und 40 (48,19 %) hatten Schmerzen, deren Lokalisation nicht angegeben war. Die Überlebenszeit wurde in dieser Studie nicht definiert. In der Studie wurde die prognostische Wertigkeit des präoperativen Verhältnisses von Neutrophilen zu Lymphozyten bei Patienten fortgeschrittenem PDAC untersucht. Alle Patienten erhielten eine Gastroenterostomie bei bereits fortgeschrittenem PDAC. 33 Patienten erhielten eine neoadjuvante und ebenfalls 33 Patienten eine adjuvante Chemotherapie. Tägliche Schmerzen begrenzten die Überlebenszeit und persistierende therapiebedürftige Schmerzen stellten einen unabhängigen signifikanten negativen prognostischen Faktor dar (Sugiura, Uesaka et al. 2013).

**Watanabe et al. 2004:** Die Studie ist retrospektiv, die Tumorart das PDAC, die Situation war sowohl kurativ als auch palliativ. Es wurden 209 Patienten eingeschlossen, 88 Patienten (42,11 %) hatten Bauchschmerzen, 48 (22,97 %) hatten Rückenschmerzen. Das Gesamtüberleben wurde vom Zeitpunkt der Diagnosestellung berechnet. Generell wurden in der Studie Symptome als prognostische Faktoren beim PDAC untersucht. Die Studie wurde ebenfalls von der Autorin der vorliegenden Arbeit in zwei Teile A und B unterteilt, welche jeweils wieder separat ausgewertet wurden, da für jeden Teil eine jeweilige HR vorhanden war. A steht hierbei für Bauchschmerzen, B für Rückenschmerzen. 44 Patienten wurden in kurativer Intention reseziert, 55 Patienten erhielten keine Therapie und "die meisten der Patienten waren nicht resezierbar". Es waren auch Patienten, die eine Bypassoperation mit intraoperativer Bestrahlung, eine externe Bestrahlung, eine Chemotherapie oder eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten hatten, in die Studie eingeschlossen, genaue Zahlen hierzu waren nicht angegeben. Zudem war keine explizite histologische Bestätigung erwähnt. In dieser Studie hatten die asymptomatischen Patienten die beste Prognose. Rückenschmerzen waren mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert als andere Symptome. Aus der Schmerzangabe lässt sich lediglich schließen, dass 88 oder mehr Patienten Schmerzen hatten, da Patienten auch beides haben könnten und sich daraus keine korrekte Anzahl der Patienten mit Schmerzen ermitteln ließ (Watanabe, Sasaki et al. 2004).

*Folgende Studien wurden nicht in die Metaanalyse eingeschlossen, enthielten aber ebenfalls relevante Aussagen bezüglich der Fragestellung, inwiefern sich Schmerzen auf die Überlebenszeit auswirken, sowie eventuelle Gründe für einen Zusammenhang von Schmerzen und Überlebenszeit und sind alphabetisch nach Name des Erstautors aufgelistet:*

**Böttger et al. 1990:** Die Studie ist retrospektiv, die Tumorart das PDAC, die Situation war -soweit erwähnt- kurativ. Es wurden 469 Patienten eingeschlossen, 81 (17,27 %) hatten Rückenschmerzen. Eine Definition der Überlebenszeit war nicht angegeben. Es wurde untersucht, welche Faktoren bei der Prognose des PDAC eine Rolle spielen. 75 Patienten wurden sicher kurativ reseziert, die Therapie der restlichen Patienten wurde in der Studie nicht erwähnt. Patienten mit Rückenschmerzen neigten in der Studie zu einer verschlechterten Prognose. Diese zeigte bei Patienten mit rezidivierenden Rückenschmerzen nach der Resektion des Tumors keine Verbesserung (Böttger, Zech et al. 1990).

**Gobbi et al. 2013:** Die Studie ist retrospektiv, die Tumorart das PDAC, die Situation war teils kurativ, teils palliativ. Das Überleben wurde vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum Zeitpunkt des letzten Vitalzeichen definiert. Es wurden 170 Patienten eingeschlossen. 38 Patienten (22,35 %) hatten abdominale Schmerzen. Bei 147 Patienten (86,47 %) wurde ein PDAC diagnostiziert. Da dies die Mehrheit der Patienten war, wurde die Studie eingeschlossen. 50 Patienten (29,41 %) erhielten eine kurative, 19 (11,17 %) eine palliative und 101 (59,41 %) keine Operation. 19 Patienten (11,17 %) erhielten eine Radiatio, 143 (84,12 %) eine Chemotherapie mit Gemcitabine. Generell wurde in der Studie der prognostische Wert von Symptomen und der Zeit bis zur Diagnosestellung beim PDAC untersucht. Schmerzen führten hier zu einer geringeren Zeitverzögerung bis zur Diagnosestellung und damit zu einer verbesserten Überlebenszeit der Patienten. Hier ist fraglich, ob die Schmerzsymptomatik an sich zu einer verbesserten Überlebenszeit führt oder die Tatsache, dass der Zeitpunkt der Diagnosestellung dadurch vorverlegt wurde (Gobbi, Bergonzi et al. 2013).

**Kalser et al. 1985:** Die Studie ist retrospektiv, die Tumorart das PDAC, die Situation war kurativ. Es wurden 21 Patienten eingeschlossen. 6 Patienten (28,57 %) hatten Bauchschmerzen und 1 Patient (4,76 %) hatte Rückenschmerzen. Das Überleben wurde ab dem Datum der Randomisierung berechnet. Die Patienten mit Bauchschmerzen hatten dieselbe 18-Monats-Überlebensrate von 50 % wie jene ohne Schmerzen. Die Resektion war entweder von keiner Therapie gefolgt oder es fand eine externe Radiatio bzw. Chemotherapie statt. (Kalser, Barkin et al. 1985).

**Kang et al. 2010:** Die Studie ist retrospektiv, die Tumorart ist das PDAC, die Situation war teils kurativ, teils palliativ. Es wurden 452 Patienten eingeschlossen, 249 Patienten (55,08 %) hatten Schmerzen, deren Lokalisation nicht angegeben war. Eine Definition des Überlebens war nicht angegeben. Generell wurde in der Studie das Outcome von Patienten mit PDAC des Processus uncinatus mit dem von Pankreaskopfkarzinomen ohne Beteiligung des Processus

uncinatus verglichen. Karzinome des Processus uncinatus waren hierbei häufiger mit Schmerzen assoziiert. 99 Patienten (61,49 %) bei Karzinomen des Processus uncinatus und 150 (51,36%) bei Karzinomen ohne Beteiligung des Processus uncinatus hatten Schmerzen. Insgesamt wurden bei der Studie 239 Patienten (52,88 %) einer operativen Therapie zugeführt. Patienten mit PDAC des Processus uncinatus hatten eine geringere 3-Jahres-Überlebensrate (5,9 %) als jene mit PDAC, das nicht im Processus uncinatus lokalisiert war (29,5 %) (Kang, Jang et al. 2010).

**Li et al. 2011:** Die Studie ist prospektiv, die Tumorart das PDAC, die Situation war - soweit erwähnt- kurativ (s.u.). Es wurden 420 Patienten eingeschlossen. Eine Definition der Überlebenszeit war nicht verfügbar. In der Studie ging es um die neuralen Veränderungen bei hyperglykämischen Patienten mit PDAC. Insgesamt war bei 61 Patienten eine kurative Resektion mit histologisch bestätigter Diagnose eines PDAC durchgeführt worden, im Hinblick auf die anderen Patienten wurde keine Therapie erwähnt. In der Hyperglykämiegruppe hatten 114 (74,51 %) von 153 Patienten Schmerzen, in der Gruppe der euglykämischen Patienten waren es 201 (75,28 %) von 267. In der Studie wurde beobachtet, dass in der hyperglykämischen Gruppe Bauchschmerzen und kurative Operationen signifikant weniger häufig vorkamen wie in der euglykämischen Gruppe ( $p=0,017$  bzw.  $p=0,025$ ). Diabetes mellitus zerstört die Nerven im Pankreas, insbesondere wenn der Blutglucosespiegel nicht kontrolliert wird. Die Folge des zerstörten Nervengewebes könnte die Prognose dadurch verschlechtern, dass Schmerzen aufgrund der nicht mehr funktionsfähigen Nerven schlechter wahrgenommen werden und deshalb die frühe Entdeckung des PDAC verhindert wird. Hier stellt sich die Frage, ob eine frühe Entdeckung der Erkrankung aufgrund der Schmerzsymptomatik, die im Allgemeinen als Spätsymptom des PDAC gesehen wird, generell möglich und auf viele Patienten anwendbar ist (Li, Ma et al. 2011).

**Mannell et al. 1986:** Die Studie ist retrospektiv, die Tumorart das PDAC, die Situation war kurativ. Es wurden 79 Patienten eingeschlossen, die Anzahl der Patienten mit Schmerzen war nicht exakt eruierbar. Das Überleben wurde ab dem Zeitpunkt der Operation definiert. In der Studie wurde untersucht, welche Faktoren sich auf die Überlebenszeit bei Patienten mit PDAC auswirken. Die Patienten waren in Langzeitüberlebende (>3 Jahre) und Kurzzeitüberlebende (<12 Monate) eingeteilt. 13 % der Langzeitüberlebenden und 34 % der Kurzzeitüberlebenden hatten Rückenschmerzen, 39 % der Langzeitüberlebenden und 55 % der Kurzzeitüberlebenden hatte Oberbauchschmerzen. Patienten mit Schmerzen tendierten zu einem schlechteren Überleben ( $p=0,006$ ). Darüber hinaus zogen die Autoren der Studie bereits

zu diesem frühen Zeitpunkt in Erwägung, dass eine radikale Pankreasresektion für Patienten mit einer langen Rückenschmerzanamnese inadäquat sein könnte (Mannell, van Heerden et al. 1986).

**Michalski et al. 2008:** Die Studie ist retrospektiv, die Tumorart das PDAC, die Situation kurativ vs. palliativ war nicht klar definiert (s.u.). Es wurden 40 Patienten eingeschlossen, die Anzahl der Patienten mit Schmerzen war nicht verfügbar und die Lokalisation der Schmerzen nicht angegeben. Die Überlebenszeit wurde ab der Operation berechnet. In der Studie bestand eine Assoziation zwischen starken Schmerzen und gesteigerter Überlebenszeit. Zudem vermuteten die Autoren, dass Cannabinoidrezeptoren eine Rolle bei der Entwicklung von Schmerzen beim PDAC spielen. So waren niedrige Konzentrationen des Rezeptors CB1 einerseits mit o.g. starker Schmerzsymptomatik, andererseits mit längerem Überleben assoziiert. Hier ist also eine inverse Korrelation von Schmerzen mit Überleben zu beobachten. Allerdings ist die Anzahl der Patienten mit n=40 eher niedrig gewählt. Der Resektionsstatus und die Definition der Überlebenszeit fanden hier ebenfalls keine Erwähnung (Michalski, Oti et al. 2008).

**Mujica, Barkin et al. 2000:** Die Studie ist retrospektiv, die Tumorart das PDAC, die Situation war teils kurativ, teils palliativ. Es wurden 45 Patienten eingeschlossen und alle Patienten hatten abdominale Schmerzen. Es war keine Definition des Überlebens verfügbar. Generell wurde in der Studie die Zeitspanne der Manifestation einer akuten Pankreatitis bis zur Diagnosestellung eines zugrunde liegenden PDAC untersucht. Es wurde thematisiert, dass ein akuter inflammatorischer Prozess das Vorhandensein einer vorbestehenden Läsion des Pankreas maskieren könnte und somit die Diagnosestellung eines Malignoms verzögern könne. Eine histologische Bestätigung eines PDAC war bei 37 Patienten (82,22 %) gegeben, die andern 8 Patienten (17,78%) hatten andere Karzinome. Da jedoch die meisten Patienten ein PDAC hatten, wurde die Studie hier eingeschlossen. 12 Patienten (26,67 %) erhielten eine Whipple-Operation, 5 (11,11 %) eine partielle Pankreatektomie, ein Patient (2,22 %) eine totale Pankreatektomie und 7 Patienten (15,56 %) eine Bypassoperation. 14 Patienten (31,11 %) erhielten eine Chemotherapie und eine Radiatio, 6 Patienten (13,33 %) eine kombinierte Radiochemotherapie und weitere 6 (13,33 %) eine alleinige Chemotherapie. (Mujica, Barkin et al. 2000).

**Okusaka et al. 2001:** Die Studie ist eine prospektive Follow-up-Studie, die Tumorart das PDAC, die Situation war kurativ. Es wurden 95 Patienten eingeschlossen, 40 (42,11 %) hatten abdominale Schmerzen. 48 Patienten (50,53 %) hatten eine NI. Die Überlebenszeit

wurde ab dem Zeitpunkt der Operation berechnet. In der Studie wurden Schmerzen mit histopathologischen Befunden korreliert. Es zeigte sich, dass Patienten mit starken Schmerzen signifikant kürzer lebten im Vergleich zu Patienten ohne Schmerzen. Schmerz könne so ein prognostischer Faktor bei Patienten mit resektablem PDAC sein (Okusaka, Okada et al. 2001).

**Raptis et al. 2010:** Die Studie ist prospektiv, die Tumorart das PDAC, die Situation war teils kurativ, teils palliativ. Es wurden 335 Patienten eingeschlossen. 63 Patienten (18,81 %) hatten abdominale Schmerzen als einziges Symptom, genauere Daten hierzu waren nicht verfügbar. 33 Patienten (9,85 %) wurden kurativ reseziert, 68 (20,3 %) erhielten eine palliative Behandlung, weitere Daten hierzu waren nicht verfügbar. Eine Definition der Überlebenszeit war nicht verfügbar. In der Studie wurde untersucht, ob die Zeitverzögerung bei der Diagnosestellung von Patienten mit PDAC deren Prognose beeinflusst. Das mediane Überleben der Patienten mit Schmerzen war 7 Monate ( $p=0.715$ ), auch die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Schmerzen war geringer als jene der Patienten ohne Schmerzen. (Raptis, Fessas et al. 2010).

**Ridder and Klempnauer 1995:** Die Studie ist retrospektiv, die Tumorart das PDAC, die Situation war teils kurativ, teils palliativ. Es wurden initial 466 Patienten eingeschlossen, von denen die kompletten Daten für 261 Patienten vorlagen. Die exakte Anzahl der Patienten mit Schmerzen war nicht eruierbar, 315 Patienten (71%) hatten Oberbauchschmerzen, 159 (36 %) hatten Rückenschmerzen. Eine Definition des Überlebens war nicht verfügbar. In der Studie wurde der Einfluss von Rückenschmerzen auf die Resektabilität und die Prognose untersucht. Es wurden 163 Patienten R0-, 15 Patienten R1- und 13 Patienten R2-reseziert. Das Vorhandensein von Oberbauchschmerzen hatte hier keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit. Präoperative Rückenschmerzen hatten jedoch ein signifikant schlechteres Überleben nach der Resektion zur Folge. Patienten mit nicht resezierbarem PDAC hatten in der Studie häufiger Rückenschmerzen, diese stellten laut Ridder und Klempnauer einen Indikator für ein nicht resezierbares PDAC dar (Ridder and Klempnauer 1995).

**Smeenck et al. 2007:** Die Studie ist retrospektiv, die Tumorarten sind sowohl das ampulläre Pankreaskarzinom als auch das PDAC, die Situation war kurativ. Es wurden 56 Patienten eingeschlossen, 31 Patienten (55,36 %) hatten abdominale und Rückenschmerzen. Es war keine Definition der Überlebenszeit angegeben. In der Studie wurde untersucht, welche Faktoren sich auf die Überlebenszeit bei o.g. Tumoren auswirken. Da >50 % der Patienten ein PDAC hatten, wurde die Studie eingeschlossen. 28 Patienten hatten eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Präoperative Bauch- und Rückenschmerzen hatten auch hier eine

signifikante Auswirkung auf die Überlebenszeit. In der univariaten Analyse war hier ausschließlich ein p-Wert angegeben ( $p=0,05$ ), sodass die Daten nicht weiterverwendet werden konnten. In der multivariaten Analyse zeigten sich präoperative Bauch- und Rückenschmerzen als unabhängige negative prognostische Faktoren. Auch hier war ausschließlich ein p-Wert angegeben ( $p=0,015$ ), sodass die Ergebnisse keiner Metaanalyse zugeführt werden konnten (Smeenk, Erdmann et al. 2007).

Zusammenfassend ist in der Literatur eine weitgehend homogene Datenlage bezüglich der Fragestellung vorhanden. Schmerzen wirken sich laut o.g. Studien negativ auf die Überlebenszeit beim PDAC aus.

Limitierend auf das Gesamtergebnis wirken sich die teils sehr unterschiedlichen Definitionen der Überlebenszeit aus, oft sind jene nicht vorhanden.

#### *4.3.2 Die Auswirkung von Schmerzen auf die Rezidivrate*

Im Folgenden sollen die Aussagen in relevanten Studien bezüglich der Auswirkung der Schmerzen auf die Rezidivrate beim PDAC näher betrachtet werden. Um Wiederholungen zu vermeiden, werden Artikel, die bereits weiter oben ausführlich erläutert wurden, nun in ihrer Gesamtheit nur kurz dargestellt. Die Studien sind alphabetisch nach Name des Erstautors geordnet.

**Dang et al. 2006:** Die Studie wurde bereits oben ausführlich beschrieben. Es wurde der prognostischen Wert von NGF und seinen Rezeptoren TrkA und p7NGFR untersucht, Schmerzen hatten einen negativen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit. Die Patienten mit Schmerzen hatten auch ein geringeres rezidivfreies Überleben als jene ohne Schmerzen. Mit milden Schmerzen betrug das relative Risiko 0,241 ( $p=0,017$ ), mit mäßigen Schmerzen 0,247 ( $p=0,017$ ) und mit starken Schmerzen 0,254 ( $p=0,012$ ) (Dang, Zhang et al. 2006).

**Kang et al. 2010:** Die Studie wurde bereits oben ausführlich beschrieben. Es wurde festgestellt, dass PDACs des Processus uncinatus häufiger mit abdominalen Schmerzen assoziiert waren als PDACs an einem anderen Ort des Pankreas. Lokalrezidive wurden in der Studie früher und häufiger beim PDAC des Processus uncinatus diagnostiziert. Somit könnten eventuell anatomische Gründe für die Genese des Rezidivs eine Rolle spielen (Kang, Jang et al. 2010).

**Li et al. 2011:** Die Studie wurde bereits oben ausführlich beschrieben. Patienten mit Euglykämie bei PDAC hatten häufiger Schmerzen als hyperglykämische Patienten. Euglykämische Patienten erhielten weniger häufig eine kurative Operation als hyperglykämische Patienten. Die Autoren vermuteten, dass in durch Hyperglykämie zerstörtem Nervengewebe Schmerz schlechter wahrgenommen und somit quasi "versteckt" wird und dass es in zerstörten Nerven zu häufigerer und ausgedehnterer Tumorzellinfiltration kommt, diese wiederum ist ein Risikofaktor für ein Lokalrezidiv. Insgesamt hatten 61 Patienten eine kurative Resektion erhalten, wobei der Resektionsstatus nicht im Artikel dokumentiert war. Der relevante Patientenpool für das Lokalrezidiv dürfte also eher klein gewesen sein, wenn man davon ausgeht, dass einige Patienten auch mit einem R1-Status reseziert wurden (Li, Ma et al. 2011).

**Michalski et al. 2008:** Die Studie wurde bereits oben ausführlich beschrieben. In der Studie bestand eine Korrelation zwischen hohen Konzentrationen des Cannabinoidrezeptors CB1, starken Schmerzen und gesteigerter Überlebenszeit. Schmerzen wurden als Warnsymptom gedeutet, die zur früheren Diagnosestellung eines vorhandenen Rezidivs führen. Ein konkretes Beispiel in der Studie fehlte jedoch (Michalski, Oti et al. 2008).

**Menke-Pluymers et al. 1992:** Die Studie ist retrospektiv, die Tumorart das PDAC, die Situation war kurativ. Es wurden 108 Patienten eingeschlossen. Bei 34 Patienten wurde ein Lokalrezidiv diagnostiziert. 23 Patienten mit Lokalrezidiv (68 %) hatten Bauchschmerzen, dies war die einzige Schmerzangabe in dem Artikel. Es lag keine Definition des Überlebens vor und die histologische Bestätigung des Lokalrezidivs erfolgte in 56 % der Fälle, die übrigen Fälle wurden durch ein bildgebendes Verfahren diagnostiziert. Schmerzen wurden in der Studie als Spätsymptome eines Lokalrezidivs gewertet. Die Resektion wurde als makroskopisch komplett definiert, die Anzahl der R1-Resektionen war nicht angegeben. Demnach ist die Bezeichnung „Lokalrezidiv“ hier kritisch zu betrachten, da eine initiale R1-Resektion nicht ausgeschlossen werden kann (Menke-Pluymers, Klinkenbijl et al. 1992).

**Smeenck et al. 2007:** Die Studie wurde bereits oben ausführlich beschrieben. Präoperative Bauch- und Rückenschmerzen nach R0-Resektion beeinflussten neben der Überlebenszeit auch die Zeitspanne bis zum Rezidiv negativ. Hier ist als Limitation die eher niedrige Patientenzahl mit n=46 zu nennen (Smeenck, Erdmann et al. 2007).

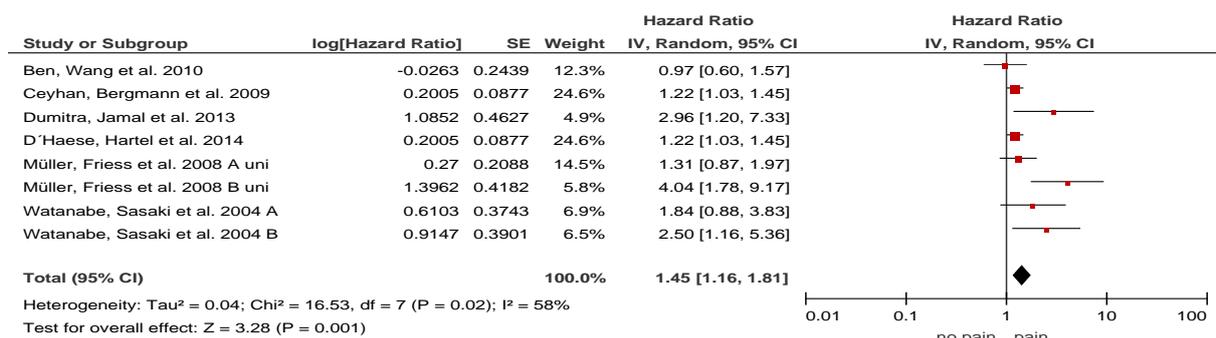
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Schmerzen beim PDAC die Rezidivrate negativ zu beeinflussen scheinen. Da nur eine Studie mit krankheitsfreiem Überleben gefunden werden

konnte, konnte keine Metaanalyse für die Auswirkung der Schmerzen auf die Rezidivrate erstellt werden.

#### 4.4 Der negative Gesamteinfluss von Schmerzen auf die Überlebenszeit in der univariaten Analyse

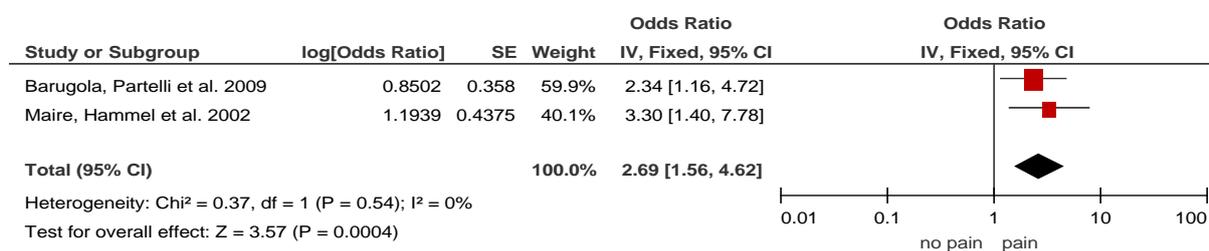
Um den Einfluss von Schmerzen auf die Gesamtüberlebenszeit zu untersuchen, wurden die jeweiligen HRs und ORs extrahiert und für die Metaanalyse verwendet. Hier konnten insgesamt 8 Einzelstudien mit HR (Watanabe, Sasaki et al. 2004, Muller, Friess et al. 2008, Ceyhan, Bergmann et al. 2009, Ben, Wang et al. 2010, Dumitra, Jamal et al. 2013, D'Haese, Hartel et al. 2014) mit insgesamt 1186 Patienten eingeschlossen werden, davon hatten 592 (49,92 %) Schmerzen und 594 (50,08 %) waren schmerzfrei. Weiterhin konnten 2 Studien mit OR (Maire, Hammel et al. 2002, Barugola, Partelli et al. 2009) eingeschlossen werden; hier waren insgesamt 297 Patienten eingeschlossen, 149 (50,17 %) Patienten hatten Schmerzen und 148 (49,83 %) keine Schmerzen.

Die gebündelte univariate Metaanalyse der 8 Studien mit HR ergab eine große Heterogenität innerhalb der Metaanalyse ( $I^2=58\%$ ), sodass die DerSimonian-Methode herangezogen wurde. Insgesamt zeigte sich eine eindeutig negative Auswirkung von Schmerzen auf die Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit PDAC und invasiver IPMN mit einer HR von 1,45 (95 % CI 1,16-1,81,  $p=0,001$ ).



**Abb. 7:** Die gebündelte univariate Metaanalyse der Studien mit HR. Um den Einfluss von Schmerzen auf das Überleben zu analysieren, wurden 8 Studien in der Metaanalyse gebündelt. Die HR war hier 1,34 (95 % CI 1,16-1,81,  $p=0,001$ ), was den negativen Einfluss von Schmerzen auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit PDAC zeigte. Da sich innerhalb der Metaanalyse eine große Heterogenität zeigte ( $I^2=58\%$ ), wurde die DerSimonian-Methode zur Analyse herangezogen.

Die gebündelte univariate Metaanalyse der beiden Studien mit OR ergab keine Heterogenität innerhalb der Metaanalyse ( $I^2=0\%$ ). Demnach wurde die Mantel-Haenszel-Methode für "fixed effects" benutzt. Das Ergebnis zeigte ebenfalls einen negativen Einfluss von Schmerzen auf die Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit PDAC und invasiver IPMN mit einer OR von 2,69 (95 % CI 1,56-4,62,  $p=0,0004$ ).



**Abb. 8:** Die gebündelte univariate Metaanalyse der Studien mit OR. Zusätzlich wurden zwei ORs gebündelt. Auch hier konnten Schmerzen als ungünstiger prognostischer Faktor identifiziert werden (OR 2,69, 95% CI 1,56-4,62,  $p=0,0004$ ).

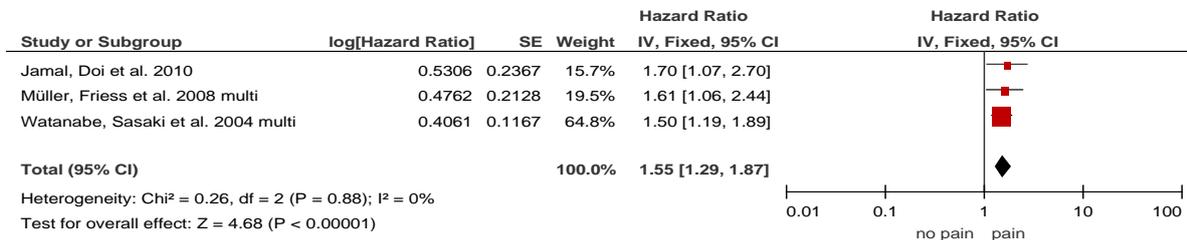
#### 4.5 Schmerzen als negativer, unabhängiger Einflussfaktor auf die Überlebenszeit bei Patienten mit PDAC

Die negative Auswirkung der Schmerzen auf die Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit PDAC warf die Frage auf, inwiefern Schmerzen als unabhängiger prognostischer Faktor bei Patienten mit obigen Krankheitsbildern gesehen werden können.

Daher wurden die Datenbank der systematischen Übersichtsarbeit auf das Vorhandensein von multivariaten HR, OR und RR durchsucht. Hierbei konnten 3 HR (Watanabe, Sasaki et al. 2004, Muller, Friess et al. 2008, Jamal, Doi et al. 2010), 2 OR (Lu, Zhang et al. 2012, Sugiura, Uesaka et al. 2013) und 3 RR (Kelsen, Portenoy et al. 1997, Dang, Zhang et al. 2006, Li, Gao et al. 2008) identifiziert und in Metaanalysen eingeschlossen werden.

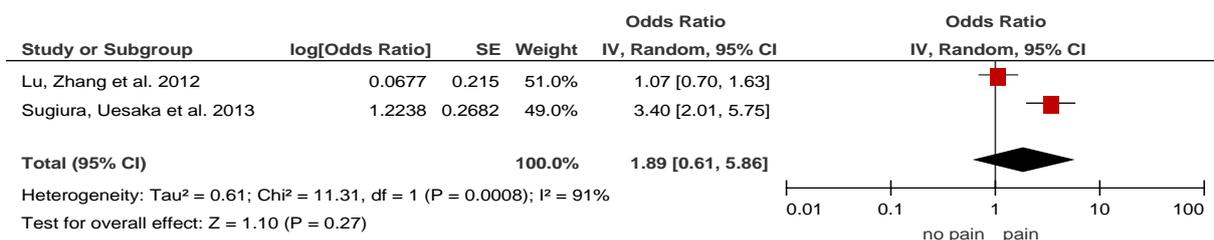
Die multivariate Metaanalyse mit HR enthielt 439 Patienten, von denen 226 (51,15 %) Schmerzen hatten und 173 (39,41 %) schmerzfrei waren. Innerhalb der Metaanalyse der HR war keine Heterogenität vorhanden ( $I^2 = 0\%$ ), weswegen die Mantel-Haenszel-Methode für

"fixed effects" verwendet wurde. Die gebündelte multivariate Analyse mit HR verdeutlicht den negativen Einfluss von Schmerzen als unabhängigen Faktor auf die Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit PDAC (HR 1,55, 95 % CI 1,29-1,87,  $p < 0,00001$ ).



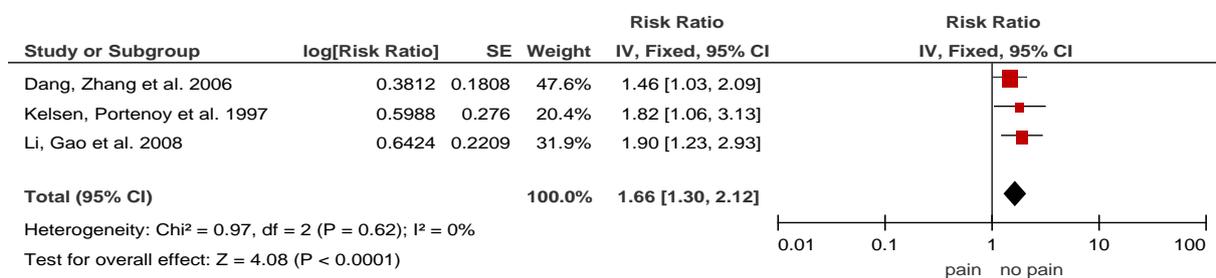
**Abb. 9:** Die gebündelte multivariate Metaanalyse der Studien mit HR. Nach der Analyse aller Studien, die multivariate HRs des Gesamtüberlebens enthielten, wurden drei Studien in die Metaanalyse eingeschlossen. Die gebündelte HR war 2,69 (95 % CI 1,29-1,87,  $p < 0,00001$ ). Dies zeigt, dass Schmerzen ein unabhängiger negativer prognostischer Faktor bei Patienten mit PDAC sind.

Nach der Analyse der Datenbanken für multivariate ORs konnten zwei Studien mit insgesamt 129 Patienten identifiziert werden. Davon hatten 77 Patienten (59,68 %) Schmerzen und 51 (39,53 %) keine Schmerzen. Hier zeigte sich eine tendenziell negative Auswirkung von Schmerzen auf die Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit PDAC mit einer OR von 1,89 (95 % CI 0,61-5,86). Das Ergebnis erreichte keinen signifikanten Wert ( $p = 0,27$ ). Da eine große Heterogenität innerhalb der Studie angenommen werden konnte ( $I^2 = 91\%$ ), wurde die DerSimonian-Methode für random-effects herangezogen, um die Meta-Analyse zu erstellen.



**Abb. 10:** Die gebündelte multivariate Metaanalyse der Studien mit OR. Nach der Analyse der Datenbanken für multivariate ORs konnten zwei Studien mit insgesamt 129 Patienten identifiziert werden. Die gebündelte OR betrug 1,89 (95 % CI 0,61-5,68,  $p = 0,27$ ) und erreichte keine statistische Signifikanz bezüglich der Prognose von Patienten mit und ohne Schmerzsymptomatik bei PDAC. Da in dieser Subanalyse eine große Heterogenität existierte ( $I^2 = 91\%$ ), wurde die DerSimonian-Methode für random-effects herangezogen, um alle ORs zu bündeln.

Ähnlich zur multivariaten Analyse der HRs zeigte die multivariate Analyse der gebündelten RRs, dass Schmerzen ein unabhängiger negativer prognostischer Faktor sind. Die gebündelte multivariate Analyse mit drei eingeschlossenen Studien zeigte den negativen Einfluss von Schmerzen als unabhängiger Faktor auf die Gesamtüberlebenszeit mit einem RR von 1,66 (95 % CI 1,30-2,12,  $p < 0,0001$ ). Es konnten 267 Patienten eingeschlossen werden. Von diesen hatten 109 (40,89 %) Schmerzen, 158 (59,11 %) waren schmerzfrei. Innerhalb dieser Metaanalyse war keine Heterogenität vorhanden ( $I^2 = 0\%$ ). Gemäß unserer Definition konnte somit keine Heterogenität festgestellt werden und die Mantel-Haenszel-Methode für "fixed effects" wurde für die Berechnung des RR herangezogen.



**Abb. 11:** Die gebündelte multivariate Metaanalyse der Studien mit RR. Ähnlich zur multivariaten Analyse der HRs zeigte die multivariate Analyse der RRs, dass Schmerzen ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben bei Patienten mit PDAC sind (RR 1,66 (95 % CI 1,30-2,12,  $p < 0,0001$ )). Wie bei der multivariaten Analyse der HRs existierte auch hier keine Heterogenität ( $I^2=0\%$ ).

#### 4.6 Der Einfluss von Schmerzen auf das krankheitsfreie Überleben bei Patienten mit PDAC

Darüber hinaus konnte nach Anwendung der Einschlusskriterien eine Studie mit disease-free survival (Lu, Zhang et al. 2012) identifiziert werden. Es waren 46 Patienten mit PDAC eingeschlossen, die alle eine Whipple-Operation erhalten hatten. 37 Patienten (80,4 %) hatten Schmerzen. Das krankheitsfreie Überleben wurde vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum letzten Follow-up berechnet. Alle Patienten hatten eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Die Schmerzen wirkten sich negativ auf das krankheitsfreie Überleben aus (OR 1,579, 95 % CI 0,995-2,504,  $p=0,052$ ).

## 4.7 Analyse des Publikationsbias

Ein Publikationsbias ist ein systematischer Fehler, der auf der Grundlage entsteht, dass Studien mit größeren positiven signifikanten Ergebnissen eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, publiziert zu werden als Studien mit nicht-signifikanten oder negativen Ergebnissen. Um einen solchen auszuschließen, wurde von allen Metaanalysen ein Funnel Plot erstellt. Diese sind normalerweise nur für Metaanalysen, welche mindestens 10 Studien enthalten, geeignet (Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011). In Anbetracht der insgesamt knappen Datenlage wurde dennoch ein Funnel Plot durchgeführt.

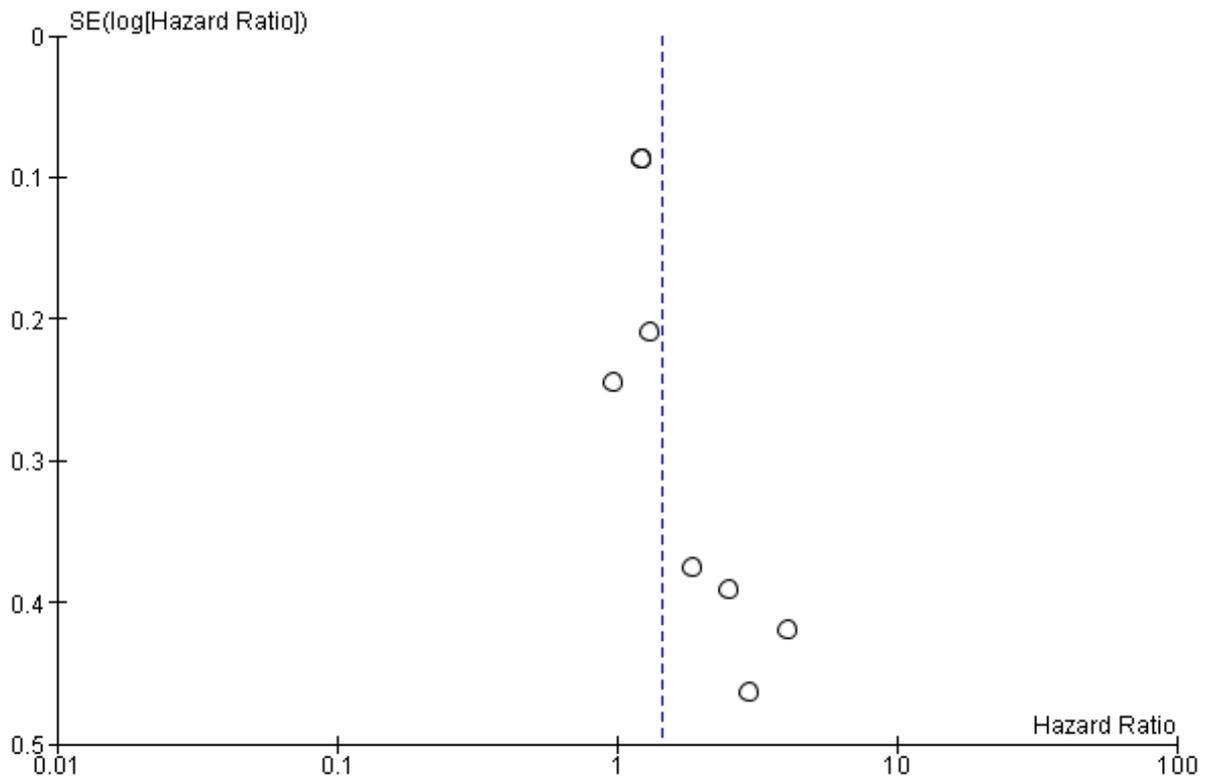
Bei der univariaten Analyse mit HR (Abb. 9) liegt kein Dreieck vor, welches das 95 %-Konfidenzintervall symbolisieren würde, da die Studien sehr heterogen sind und daher die DerSimonian-Methode für random-effects herangezogen wurde (s.o.).

Bei der univariaten Analyse mit OR (Abb. 10) lagen alle ORs innerhalb der Linien des 95 %-Konfidenzintervalls, somit ergab sich kein Hinweis auf einen Publikationsbias.

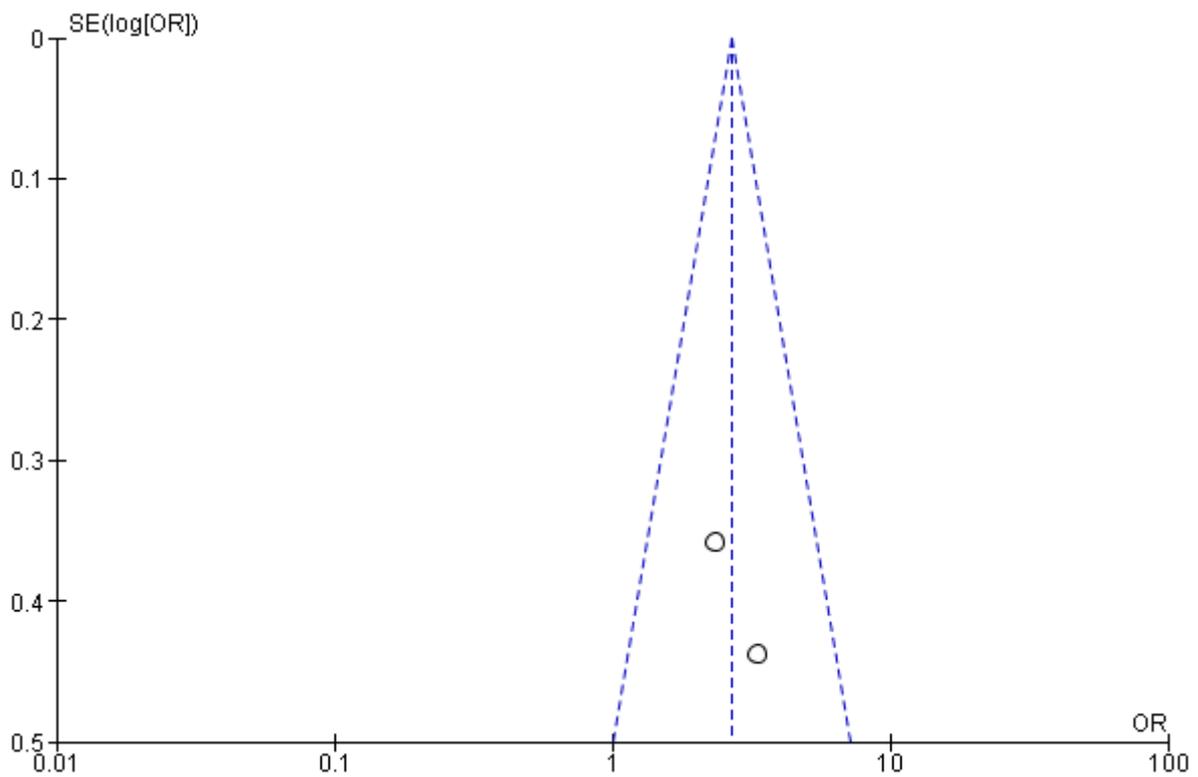
Bei der multivariaten Analyse mit HR (Abb. 11) lagen ebenfalls alle HRs innerhalb der Linien des 95 %-Konfidenzintervalls, somit ergab sich auch hier kein Hinweis auf ein Publikationsbias.

In der multivariaten Analyse mit OR (Abb. 12) lag ebenfalls eine große Heterogenität vor. Daher wurde die DerSimonian-Methode für random-effects herangezogen. Somit existierte kein Dreieck, welches das 95 %-Konfidenzintervall symbolisieren würde.

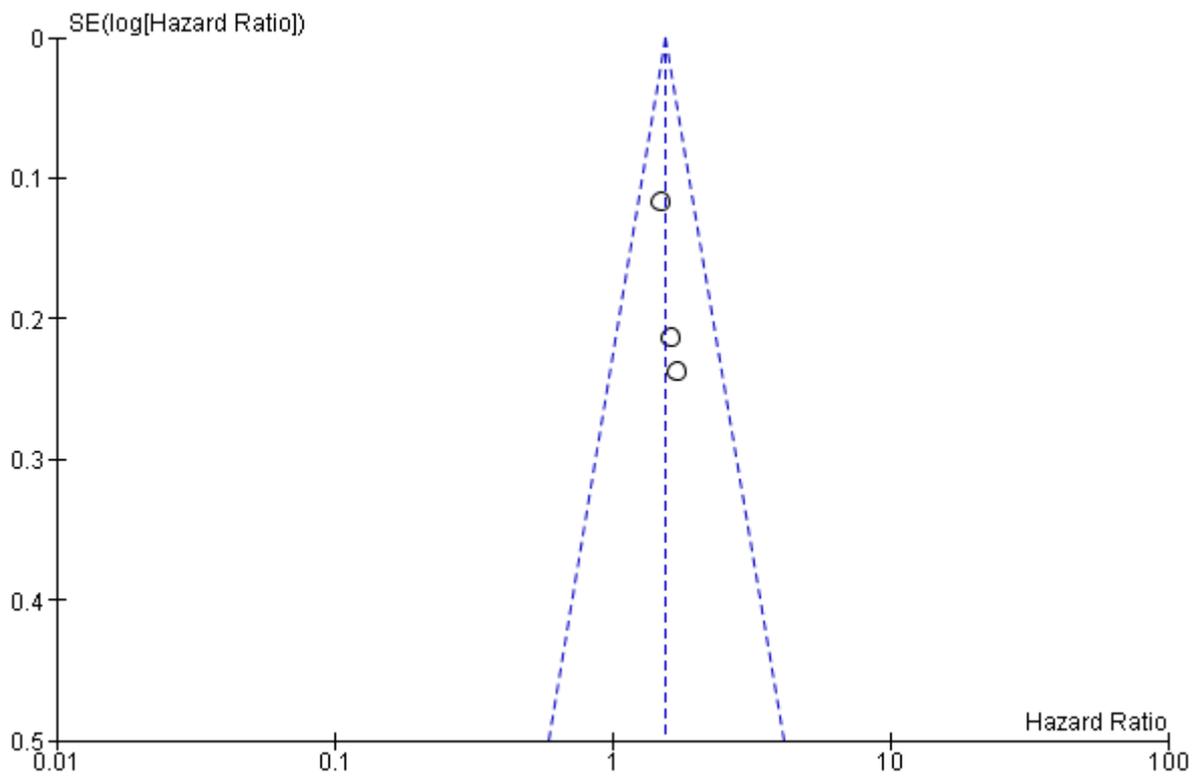
In der multivariaten Analyse mit RR befanden sich alle RRs innerhalb der Linien des 95 %-Konfidenzintervalls, somit ergab sich kein Hinweis auf einen Publikationsbias.



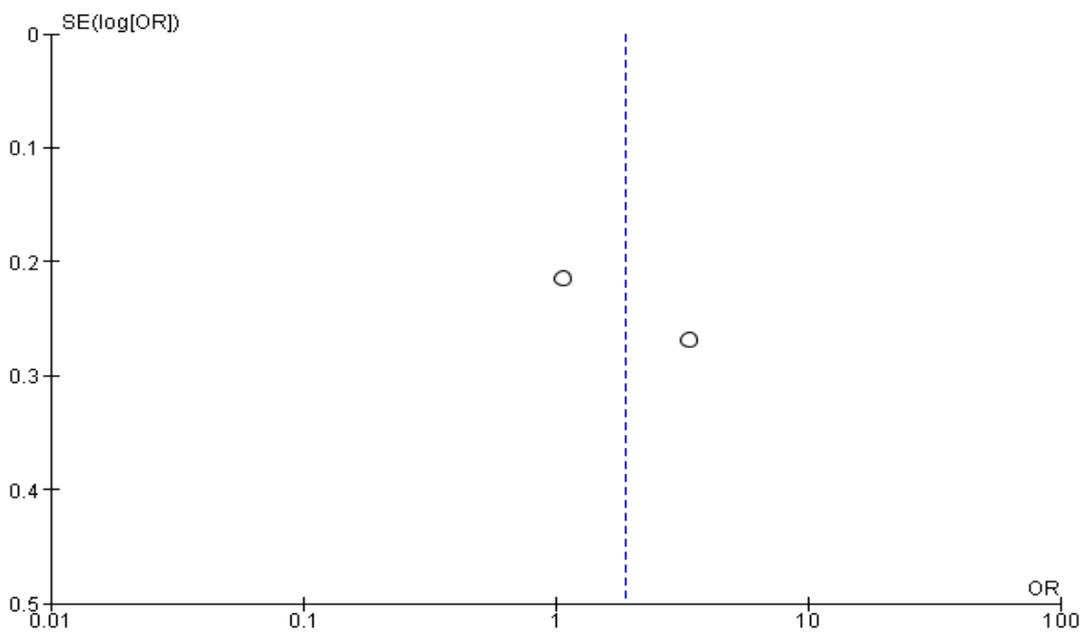
**Abb. 12:** Metaanalyse mit univariaten HRs. Die Mehrheit der HRs der univariaten Metaanalyse liegt nahe bei der gedachten Mittellinie. Aufgrund der Heterogenität der veröffentlichten Studien wurde im Review Manager "Random effects" ausgewählt.



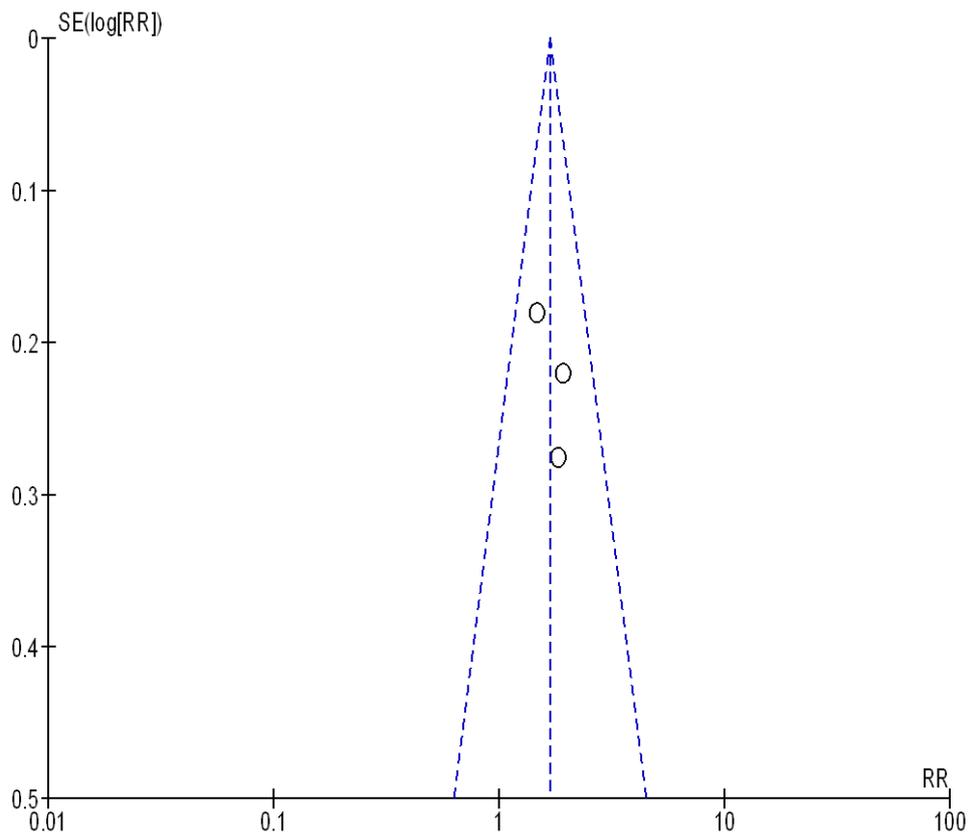
**Abb. 13:** Metaanalyse mit univariaten OR. Alle ORs liegen innerhalb den Pseudo-95%-CI-Linien; somit ist ein Publikationsbias ausgeschlossen.



**Abb. 14:** Metaanalyse mit multivariaten HRs. Alle Studien liegen innerhalb der Pseudo-95%-CI-Linien. Ein Publikationsbias ist somit ausgeschlossen.



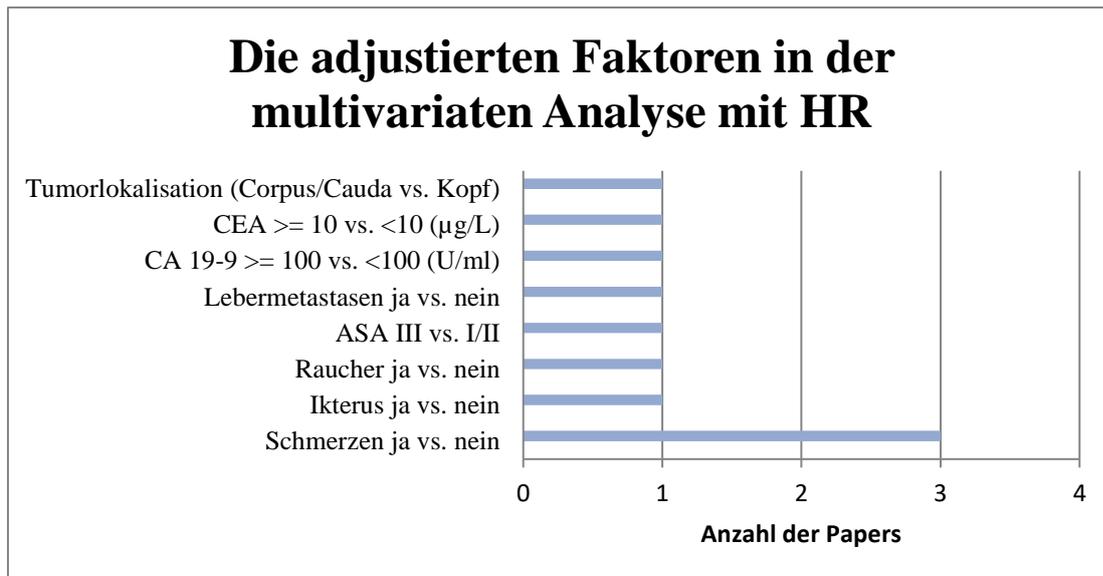
**Abb. 15:** Metaanalyse mit multivariaten ORs. Die Symmetrie ist Zeichen einer ausgeglichenen Studienveröffentlichung.



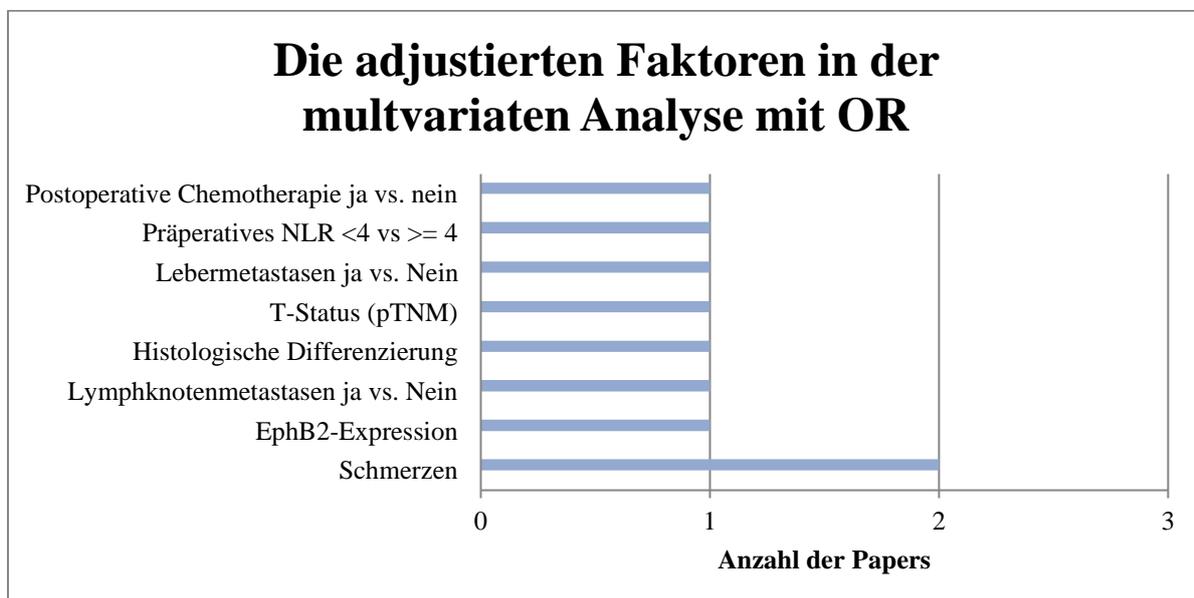
**Abb. 16:** Metaanalyse mit multivariaten RRs. Die Symmetrie ist Zeichen einer ausgeglichenen Studienveröffentlichung. Da keine Heterogenität zwischen den Studien vorhanden war, wurde im RevMan "fixed effects" gewählt.

#### 4. 8 Die adjustierten Faktoren in der multivariaten Analyse

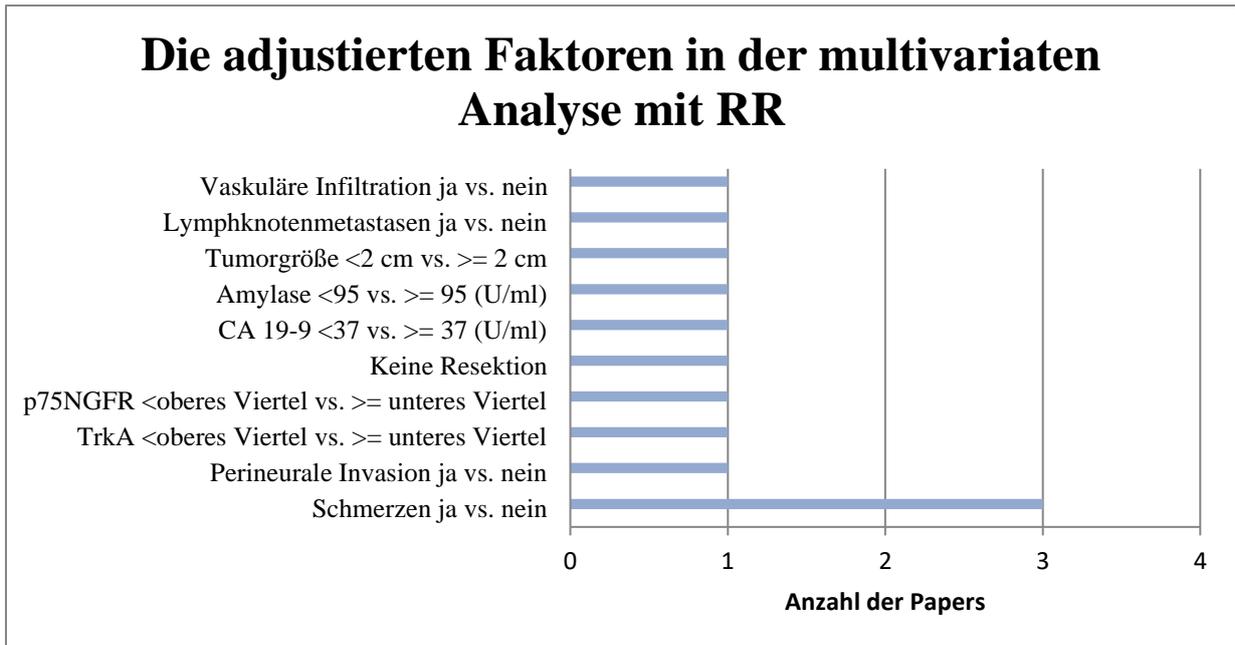
Um besser herauszufinden, ob Schmerzen ein unabhängiger prognostischer Faktor in der multivariaten Metaanalyse sind, wurden alle anderen Faktoren, die ebenfalls einen unabhängigen prognostischen Einfluss hatten, aufgelistet. Hierbei wurden signifikante und nicht signifikante Faktoren einbezogen. Die adjustierten Faktoren sind im Folgenden für die multivariate Analyse mittels HR, OR und RR jeweils getrennt aufgelistet.



**Abb. 17:** Bei der Auflistung der adjustierten Faktoren in der multivariaten Metaanalyse mit HR wird deutlich, dass Schmerzen der häufigste Parameter sind, die einen prognostischen Faktor darstellen. Die zweithäufigsten Parameter sind jeweils die Lokalisation des Tumors, die Konzentration der Tumormarker CEA und CA 19-9, das Vorhandensein von hepatischen Metastasen, der ASA-Score, der Raucherstatus und das Vorhandensein eines Ikterus.

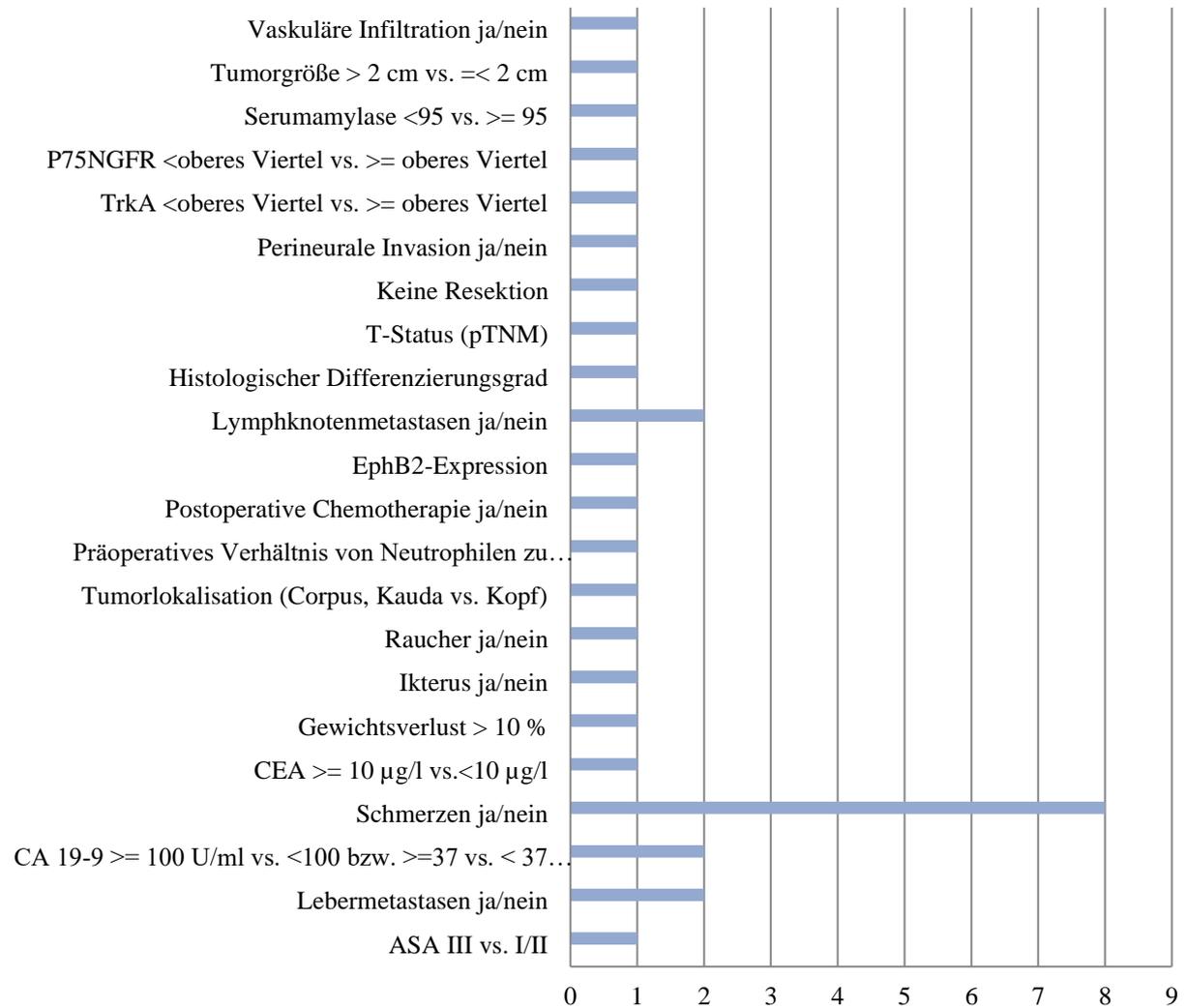


**Abb. 18:** Auch bei der Auflistung der adjustierten Faktoren in der multivariaten Metaanalyse mit HR wird deutlich, dass Schmerzen der häufigste Parameter sind, die einen prognostischen Faktor darstellen. Die zweithäufigsten Parameter sind jeweils die Durchführung einer postoperativen Chemotherapie, das präoperative Verhältnis von Neutrophilen zu Lymphozyten (neutrophile-to-lymphocyte ratio (NLR)), das Vorhandensein von hepatischen Metastasen, der T-Status in der pTNM-Klassifikation, die histologische Differenzierung und die Expression von EphB2.



**Abb. 19:** Auch bei der Auflistung der adjustierten Faktoren in der multivariaten Metaanalyse mit HR wird deutlich, dass Schmerzen der häufigste Parameter sind, die einen prognostischen Faktor darstellen. Die zweithäufigsten Parameter sind jeweils das Vorhandensein einer vaskulären Infiltration, Lymphknotenmetastasen und PN, die Tumorgröße, die jeweilige Konzentration der Amylase und des Tumormarkers im Serum, der Resektionsstatus und die Konzentration von p75NGFR und TrkA.

## Alle adjustierten Faktoren in der multivariaten Metaanalyse



**Abb. 20:** Bei der Auflistung der adjustierten Faktoren in der multivariaten Metaanalyse wird deutlich, dass Schmerzen der häufigste Parameter sind, die einen prognostischen Faktor darstellen. Die zweithäufigsten Parameter sind das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, der CA 19-9- Wert und das Vorhandensein von hepatischen Metastasen. Alle anderen Parameter sind mit n=1 vertreten und somit an Platz drei der häufigsten Parameter.

# 5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit ist die erste systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse, die den Einfluss von Schmerzen auf das Überleben bei Patienten mit PDAC untersucht. Sie zeigt, dass Patienten mit Schmerzen bei PDAC eine schlechtere Prognose haben als schmerzlose Patienten. Schmerzen scheinen laut der vorliegenden Arbeit unabhängig von anderen Parametern ein prognostischer Faktor zu sein. Nicht nur die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Schmerzen war in der vorliegenden Arbeit kürzer als jene von Patienten ohne Schmerzen, sondern es zeigte sich auch eine Korrelation von Schmerzen mit einer geringeren 1- und 3-Jahres-Überlebensrate. Ferner waren Schmerzen mit einem geringeren maximalen und medianen Wert der 5-Jahres-Überlebensrate assoziiert. Patienten mit Schmerzen wiesen eine geringfügig bessere minimale 5-Jahres-Überlebensrate auf als jene ohne Schmerzen. Alle Studien in der vorliegenden Arbeit zeigten eine schlechtere 1-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Schmerzen.

Zum einen könnten anatomische Gründe von Bedeutung sein. Karzinome des Processus uncinatus sind neben der gesteigerten Schmerzsymptomatik mit einem schlechteren Überleben assoziiert. Darüber hinaus stellten Kelsen, Portenoy et al. (1997) fest, dass Bauch- bzw. Rückenschmerzen mit der Irresektabilität der Erkrankung assoziiert waren und diese wiederum mit einer kürzeren Überlebenszeit korrelierte.

Ferner könnten Patienten mit Schmerzen mehr Begleiterkrankungen entwickeln. Über einen verstärkten Erhalt von Analgetika könnten sie immobiler werden und es könnte leichter zu einer Thrombose oder einer Pneumonie kommen, was zu einer zusätzlichen Verschlechterung der Prognose führt (D'Haese, Hartel et al. 2014). Darüber hinaus korrelieren die neuroplastischen Veränderungen beim PDAC nicht nur mit der Stärke der abdominalen Schmerzsymptomatik, sondern auch mit einem schlechteren Überleben der Patienten (Ceyhan, Bergmann et al. 2009). Diese Überlegungen lassen bereits vermuten, dass die Schmerzsymptomatik beim PDAC ein multifaktorielles Geschehen ist und ein Symptom für ein fortgeschrittenes PDAC mit mehreren Teilproblemen ist.

Eine weitere mögliche Erklärung wäre, dass Schmerzen ein klinischer Indikator des Ausmaßes der NI selbst sind. Kürzlich konnte in einer Studie gezeigt werden, dass das PDAC die höchste Prävalenz und den ausgeprägtesten Grad der NI im Vergleich zu anderen gastrointestinalen Tumoren zeigt (Liebl, Demir et al. 2014). So kommt die NI in 80 bis 100 %

der PDAC vor (Di Sebastiano, di Mola et al. 2004). Weiterhin kommt die NI neben dem PDAC noch in anderen soliden Tumoren vor und beeinflusst auch dort das Überleben in negativer Art und Weise. Um die Prävalenz der NI bei gastrointestinalen Karzinomen und deren Einfluss auf die OS einzuschätzen, analysierten Liebl et al. die NI bei Tumoren des Gastrointestinaltrakts (Liebl, Demir et al. 2014). Dies beinhaltete das adenosquamöse Ösophaguskarzinom, das Karzinom des ösophagogastralen Übergangs (AEG I-III), das Magenkarzinom, das hepatozelluläre Karzinom (HCC), das cholangiozelluläre Karzinom (CCC), das PDAC, das Kolonkarzinom und das Rektumkarzinom (Liebl, Demir et al. 2014). In dieser Studie war die NI mit einem kürzeren Überleben sowohl beim PDAC als auch beim Magenkarzinom und beim AEG II und III assoziiert. Weiterhin konnten Liebl et al. herausfinden, dass sich nicht nur das Vorhandensein, sondern auch der Grad der NI auf das Überleben sowohl beim PDAC als auch beim AEG II und III auswirkt. Momentan existieren keine Studien zu Schmerzen und NI beim AEG und beim Magenkarzinom. Kürzlich wurde der Einfluss der NI auf das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie und das progressionsfreie Überleben an 226 Patienten mit PDAC untersucht. Hierzu wurde unter anderem ein Neural-Invasion-Severity-Score (NI-SSc) verwendet. Dieser berechnet sich aus der Anzahl der befallenen Nerven und der Schwere der NI. Es zeigte sich eine starke Assoziation der NI mit einem verringerten Gesamtüberleben, krankheitsfreiem und progressionsfreiem Überleben. Darüber hinaus hatten Patienten mit einem hohen NI-SSc in der Studie ein deutlich geringeres medianes Überleben als jene mit einem geringeren NI-SSc (Schorn et al. 2017, unpublished Data).

Kayahara, Nakagawara et al. (2007) untersuchten die anatomischen Grundlagen der NI. Dabei konnten die Autoren entdecken, dass die Zellen des PDAC bestimmte Verhaltensmuster aufwiesen. Die Tumorzellen zeigten demnach eine direkte und zielgerichtete Invasion in die Nerven, Tumorzellwachstum in den perineuralen Raum hinein, Verzweigung des Tumors entlang der Nervenäste, Bildung von Tumorkugeln und direkte Invasion in angrenzende Lymphknoten. Dadurch konnte erstmals gezeigt werden, dass das PDAC auch extrapankreatische Nerven befällt. Weiterhin konnte beobachtet werden, dass bei >50 % der untersuchten Proben mit PDAC eine NI auch in vom Tumor entfernten Arealen innerhalb des makroskopisch gesunden Pankreas vorhanden war. Dieses Phänomen wurde „intrapaneatic, extratumoral perineural invasion“ („nex“) genannt. Da "nex" stark mit extrapankreatischer NI assoziiert war, ist dies ein Indikator für eine schlechte Prognose. Der Schweregrad der NI trägt neben Lymphknotenmetastasen auch zu extratumorösen, extrapankreatischen Tumorzellclustern bei (Takahashi, Ishikura et al. 1992, Takahashi, Ishikura et al. 1997, Kayahara, Nakagawara et al. 2007). Betrachtet man diese Daten, so erscheint es

nachvollziehbar, dass die Klassifikation der tumorfreien Absetzungsränder in Sinne der R0-Resektion nach TMN-Klassifikation sich nicht ohne weiteres auf das PDAC übertragen lässt, da hier eine R0-Resektion durch den Schweregrad der NI und dem konsekutiven Befall und scheinbar gesunden Geweben im Pankreas selbst, aber auch außerhalb im Retroperitoneum nicht möglich erscheint.

Bereits in den 1980er Jahren vermuteten Andren-Sandberg and Ihse (1983), dass Schmerzen zu den Faktoren zählen, die die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes nach totaler Pankreatektomie beeinflussen könnten. Anfang der 1990er Jahre führten Lillemoe, Cameron et al. (1993) in einer prospektiven randomisierten Studie bei einer Gruppe von Patienten mit PDAC nach einer palliativen Operation eine Analgesie durch Blockierung des Plexus coeliacus mittels einer Alkohollösung durch, die andere Gruppe von erhielt stattdessen eine Kochsalzlösung. Ziel war einerseits, die Wirksamkeit der Alkohollösung und andererseits, das Outcome der Patienten zu überprüfen. Die Patienten, die eine effektive Analgesie zeigten, lebten länger (Lillemoe, Cameron et al. 1993), so dass Schmerzen als prognostisches Parameter in der klinischen Beurteilung von Patienten mit PDAC dienen könnten.

Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sowie die Vorarbeit von Lillemoe et al. aus dem Jahre 1993, so ergibt sich die Frage, wie Schmerzen das Gesamtüberleben bei Patienten mit PDAC beeinflussen können. Obwohl das Schmerzempfinden bei jedem Patienten individuell unterschiedlich ist und die Genese der Schmerzsymptomatik bei Patienten mit PDAC komplex ist, klingt es überzeugend, dass der komplexe Prozess der Schmerzentstehung und die Aggressivität der Tumorzellen zusammenhängen. Diese Verbindung könnte über die Neurotransmitter Substanz P (SP) entstehen. SP ist ein Undecapeptid, das zur Gruppe der Tachykinine gehört und verschiedene physiologische und pathophysiologische Prozesse reguliert (di Mola and di Sebastiano 2008). Obwohl bisher nur wenige der vielen Funktionen von SP bekannt sind, hat SP über die neurogene Inflammation einen bedeutenden Einfluss auf die Genese der Schmerzen (di Mola and di Sebastiano 2008). SP spielt eine Rolle in der PNI und könnte darüber die Schmerzempfindung deutlich beeinflussen (Li, Ma et al. 2013). Bei der Analyse des Einflusses von SP und deren Neurokinin-1-Rezeptor (NK-1R) auf PDAC-Zellen war die gesteigerte Expression von NK-1R mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium und einer schlechteren Prognose assoziiert (Friess, Zhu et al. 2003). Zudem stimulieren SP-Analoga das Wachstum der PDAC-Zellen, was ebenfalls von der Höhe der NK-1R-Expression abhängt, dieser Effekt konnte durch selektive NK-1R-Antagonisten verhindert werden (Friess, Zhu et al.

2003, Li, Ma et al. 2013). Diese Verbindung zwischen dem "Neurotransmitter der Schmerzen" und dem Einfluss auf die Aggressivität der Tumorzellen könnte die Frage beantworten, inwieweit Schmerzen das Überleben bei Patienten mit PDAC beeinflussen (Li, Ma et al. 2013).

Zudem scheinen der neurotrophische Faktor Neurturin und sein Rezeptor GFR $\alpha$ 2 sowohl mit Schmerzen als auch mit der Aggressivität der Tumorzellen zu korrelieren (Wang, Demir et al. 2014). Neurturin gehört zur Familie der glial-cell-derived-neurotrophic factors (GDNF) (Sidorova and Saarna 2016), die eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie verschiedener gastrointestinaler Tumoren spielen. In einer Studie mit 30 Patienten konnte beobachtet werden, dass Patienten mit starken Schmerzen bei PDAC eine höhere intraneurale Immunoreaktivität des Neurturin-Rezeptors GFR $\alpha$ 2 boten als schmerzlose Patienten. Jedoch scheint nicht direkt die Konzentration von Neurturin selbst, sondern eher die seines Rezeptors GFR $\alpha$ 2 für den pro-analgetischen Effekt von Neurturin verantwortlich zu sein. Neurturin als solches wirkt sich positiv auf die Proliferation und Invasion der PDAC-Zellen aus. Einerseits wird die Neurturin-GFR $\alpha$ 2-Achse von den durch das PDAC geschädigten Neuronen zu Reparaturzwecken hochreguliert, andererseits wird Neurturin zusätzlich von den PDAC-Zellen produziert und fördert deren Proliferation und Fähigkeit zur Invasion in Neuronen, die dann wiederum eine zusätzliche Quelle an neurotrophen Faktoren sind (Wang, Demir et al. 2014). In der Studie wurden zusätzlich Proben des PDAC mit einem anti-Neurturin-Antikörper behandelt und anschließend die Dichte der dorsal-root-ganglion-Neuronen (DRG-Neuronen) gemessen. In den DRG-Neuronen der mit dem Antikörper behandelten PDAC-Proben, in denen die Neurturin-Konzentration also deutlich verringert war, war die Nervendichte deutlich reduziert, was die Theorie untermauert, dass Neurturin die neuroplastischen Veränderungen beim PDAC beeinflusst. Ähnlich wie Neurturin scheint auch das ebenfalls zur GDNF-Familie gehörende Artemin eine tragende Rolle in der Entstehung neuropathischer Veränderungen beim PDAC innezuhaben (Ceyhan, Giese et al. 2006, Ceyhan, Schafer et al. 2010).

Weiterhin könnte der B-type-erythropoietin-producing hepatocellular receptor (EphB-Rezeptor) und seine Ephrin-Liganden eine Rolle in der Genese der Schmerzen spielen. In einer Reihe von Malignomen, z.B. dem Mammakarzinom und dem Glioblastom, sind der EphB-Rezeptor und seine Liganden mit aggressiverem Tumorverhalten und einer schlechteren Prognose assoziiert (Hirai, Maru et al. 1987). In einer Studie von Lu, Zhang et al. (2012) war der EphB-Rezeptor und dessen Ephrinligand auch teilweise beim PDAC überexprimiert. Die Überexpression des Eph-B-Rezeptors und seiner Liganden war mit mehr Schmerzen und einem schlechteren Überleben der Patienten assoziiert. Es ist bekannt, dass der EphB-Rezeptor und

seine Liganden in wichtige neuronale Entwicklungsprozesse des neuronalen Systems wie die Bündelung von Axonen involviert sind, der genaue Mechanismus der Beeinflussung der Schmerzen durch den EphB-Rezeptor und seine Liganden ist Gegenstand der aktuellen Forschung (Lu, Zhang et al. 2012).

Weiterhin denkbar ist die Beeinflussung der NI durch neurotrophe Faktoren wie NGF (Hackert, Sachsenmaier et al.), der physiologischerweise in der Regulation des Nervensystems vorkommt. Erstmals konnte von Zhu, Friess et al. (1999) eine Korrelation zwischen der Expression von NGF und seinem Tropomyosinkinase-A-Rezeptor (TRkA) innerhalb des Pankreas, der Häufigkeit der PNI und der Schmerzempfindung gezeigt werden. Die Expression von NGF/TRkA hängt also sowohl mit einem aggressiveren Verhalten des Tumors als auch mit einer stärkeren Schmerzsymptomatik zusammen (Zhu, Friess et al. 1999). Dieser Zusammenhang war ein Grundstein für die aktuelle Forschung über die NI beim PDAC. So äußerten Li et al. 2011 den Verdacht, dass die Expression von NGF durch Hyperglykämie induziert werden könnte (Li, Ma et al. (2011). In diesem Fall würde die Hyperglykämie eine potenzielle Schlüsselrolle in der Entstehung der pankreatischen Neuropathie beim PDAC einnehmen. Überdies ist der Capsaicinrezeptor transient receptor potential vanilloid type (TRPV1), der in sensorischen Neuronen exprimiert wird, in den Tumorzellen und den Neuronen des PDAC überexprimiert. Die Überexpression von TRPV1 korrelierte mit der Stärke der Schmerzen und bei Patienten mit starker Schmerzsymptomatik fanden sich mehr TRPV1-positive Nerven, die von Tumorzellen invadiert waren als bei Patienten mit leichten Schmerzen (Hartel, di Mola et al. 2006).

Die pathologischen Veränderungen sind beim PDAC nicht nur auf das Pankreas beschränkt. Einige Studien konnten zeigen, dass die die Schmerzen verursachende periphere neurale Schädigung zu massiven Veränderungen im ZNS führt. In diesem Zusammenhang untersuchten Imoto et al. die Aktivierung von Astrozyten in Gewebeproben von Patienten mit PDAC und korrelierten den Aktivierungsgrad mit der Inzidenz der NI. Die Ausdehnung der NI korrelierte positiv mit einer gesteigerten Aktivierung der Astrozyten (Imoto, Mitsunaga et al. 2012). Diese Daten passen zu einer Beobachtung von Feng et al., die zeigen konnten, dass Schmerzen bei chronischer Pankreatitis (CP) ebenfalls mit einer gesteigerten Aktivierung von Astrozyten im Rückenmark vergesellschaftet ist (Feng, Wang et al. 2010). Wichtig ist, dass die pathomorphologischen Mechanismen der Schmerzentstehung bei der CP ähnlich sind wie beim PDAC (Ceyhan, Bergmann et al. 2009). Bei beiden Erkrankungen sind die Schmerzen ein komplexes Phänomen, bei dem die nozizeptive Stimulation und die neurale Schädigung eine

wichtige Rolle spielen (Ceyhan, Bergmann et al. 2009). In früheren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass sowohl bei der CP als auch beim PDAC die sympathische und vagale Innervation pathologisch verändert sind (Ceyhan, Demir et al. 2009). Die Untersuchung von Gewebeproben von Patienten mit CP und PDAC 2008 zeigte eine massive Reduktion der sympathischen Innervation des Pankreas bei CP und beim PDAC (Ceyhan, Demir et al. 2009). Zusätzlich wurden die Patienten abhängig von der Stärke der Schmerzen in zwei Gruppen unterteilt. Hier war die sympathische und cholinerge Innervation bei starken Schmerzen und bei Patienten mit NI reduziert. Die Innervation des Pankreas könnte durch neurale Schädigung und Astrozytenaktivierung essentiell beeinflusst werden. Die pankreatische Neuritis ist jedoch bei der CP deutlich weniger ausgeprägt als beim PDAC. Patienten mit CP und einer Neuritis zeigten deutlich erhöhte fibrotische Reaktionen in den Pankreasproben als Patienten mit CP ohne Neuritis. Im Gegensatz hierzu war bei Patienten mit PDAC die Desmoplasie nicht mit dem Vorhandensein einer Neuritis assoziiert (Ceyhan, Bergmann et al. 2009). Selbstredend kann es bei der CP nicht zu einer NI durch die Tumorzellen kommen. Insgesamt existieren gewisse Parallelen zwischen PDAC und PC, es gibt jedoch auch Unterschiede.

Weiterhin ist der Effekt der sympathischen und der vagalen Innervation auf die Tumorentstehung bei anderen soliden Tumoren des Gastrointestinaltraktes ebenfalls von im Schwerpunkt der aktuellen Grundlagenforschung. Zhao et al. konnten durch eine Denervation das Auftreten von malignen Magentumoren beeinflussen (Zhao, Hayakawa et al. 2014). Zu diesem Zwecke unterbanden die Autoren den Einfluss des N. vagus entweder mittels einer Injektion von Botulinumtoxin oder einer uni- oder bilateralen Vagotomie (Zhao, Hayakawa et al. 2014). In diesem Modell konnte die Genese der Tumoren deutlich reduziert werden, jedoch war dies nur in dem Teil des Magens der Fall, der zuvor denerviert worden war. Die Inzidenz der Tumoren im anderen Magenteil blieb normal. Zusätzlich konnte der Einfluss der Tumorentstehung in einem Mausmodell mit supprimierten Typ-3-Muskarinrezeptoren reproduziert werden (Zhao, Hayakawa et al. 2014). Weiterhin konnte auch bei anderen soliden Tumoren gezeigt werden, dass die Aktivierung von Typ-3-Muskarinrezeptoren die Progression des Tumors fördert (Spindel 2012). Was den Einfluss der NI auf das Gesamtüberleben und auf die Aktivierung der spinalen Astrozyten angeht, so führen der durch die NI verursachte neurale Schaden die daraus folgende Schmerzempfindung zu einem neuronalen Umbau. Folglich kommt es durch eine Zerstörung der sympathischen und der vagalen Innervation zur Progression des PDAC und des Magenkarzinoms.

Neben der sympathischen und vagalen Innervation steht der Einfluss sensorischer Fasern auf die Tumorentstehung beim PDAC im Fokus der Forschung. Kürzlich untersuchten Saloman et al. den Einfluss der Ausschaltung sensorischer Neurone durch Capsaicin im Mausmodell (Saloman, Albers et al. 2016). Tatsächlich waren Tumorentwicklung wie Gesamtüberleben im Vergleich zu unbehandelten Mäusen stark prolongiert. Im Gegensatz zu letzteren, welche innerhalb der ersten 6 Monate postnatal starben, lebten die Mäuse mit den ausgeschalteten sensorischen Neuronen bis zu 18 Monate (Saloman, Albers et al. 2016).

Momentan existieren nur wenige Studien in der Literatur, in denen der Einfluss von Schmerzen auf die Lokalrezidivrate bei Patienten mit PDAC untersucht wurde. Daher bedarf es mehr klinischen Studien, die sich dieser Thematik annehmen. In der vorliegenden Arbeit scheinen Schmerzen mit einem erhöhten Risiko für ein Lokalrezidiv assoziiert zu sein. Hierzu existieren wenige Daten. Es konnte lediglich eine relevante Studie zu dieser Fragestellung identifiziert werden, die bereits oben ausführlich beschrieben ist. Schmerzen wurden bereits Ende der 1990er Jahre als Vorboten eines Rezidivs gedeutet (Traverso, Peralta et al. 1998). Auch in einer anderen Studie wurde auf das erhöhte Rezidivrisiko bei Patienten mit operablem PDAC, die sich mit Schmerzen vorstellen, hingewiesen (Pour, Bell et al. 2003). Lokalrezidive wurden in der Studie von Kang, Jang et al. (2010) häufiger und früher bei Karzinomen des Processus uncinatus diagnostiziert. Somit könnten eventuell anatomische Gründe für die Genese des Rezidivs eine Rolle spielen. In zerstörten Nerven kommt es zu häufigerer und ausgedehnterer Tumorzellinfiltration, diese wiederum ist ein Risikofaktor für ein Lokalrezidiv (Li, Ma et al. 2011). Es existiert eine enge Beziehung zwischen NI, Schmerzen, Überleben und Rezidiv (Demir, Ceyhan et al. 2010). In einem Case-Report über einen 67-jährigen Patienten, der sich mit Rückenschmerzen und Gewichtsverlust vorgestellt hatte, führten diese Symptome letztendlich zur Diagnose eines boderline-resektablen PDAC (Tieftrunk, Demir et al. 2015). Nach einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabine/Oxaliplatin und einer Whipple-Operation mit R1-Status war der Patient wieder schmerzfrei. Es folgte eine additive Chemotherapie mit Gemcitabine. 7 Monate postoperativ hatte der Patient wieder starke Rückenschmerzen, im CT zeigte sich ein Lokalrezidiv. In der histologischen Analyse post mortem zeigten alle Gewebeproben des retropankreatischen Raumes vergrößerte extrapankreatische Nerven innerhalb eines fibrotischen Gewebes. Fast alle sichtbaren Nerven waren durch große Cluster von Zellen des PDAC infiltriert und die Struktur der Nerven war vollständig zerstört. Hier zeigte sich besonders deutlich der direkte Zusammenhang der Schmerzsymptomatik mit der Infiltration extrapankreatischer Nerven und dem Lokalrezidiv (Tieftrunk, Demir et al. 2015). Größere Studien und Metaanalysen über Schmerzen als

Indikator für ein Lokalrezidiv existieren aktuell nicht. Eventuell wäre es sinnvoll, bei diesen Patienten, sobald Schmerzen (wieder) auftreten, eventuell ein früheres Re-Staging durchzuführen, ohne dass bis zum nächsten geplanten Re-Staging bzw. der nächsten Messung der Serummarker abgewartet wird. In solchen Fällen könnten Schmerzen die Entscheidung der behandelnden Ärzte beeinflussen, ggf. das aktuelle Chemotherapie- oder Bestrahlungsschema zu ändern.

Obwohl die Ergebnisse der Metaanalysen im Einklang mit der aktuellen Literatur stehen, sollten einige Limitationen Erwähnung finden. Es wurden retrospektive Studien in die systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen. Retrospektive Studien haben prinzipiell das Risiko eines Bias inne. In der vorliegenden Arbeit kann allerdings davon ausgegangen werden, dass dieses Risiko gemindert ist, da Schmerzen nicht abhängig vom Untersucher sind. Zudem ging es in der vorliegenden Arbeit nicht um eine Gradeinteilung, sondern lediglich um das Vorhandensein von Schmerzen. Diese können -wie oben dargestellt- ggf. als Symptom für eine fortgeschrittene Erkrankung verstanden werden.

Weiterhin fehlen prospektive Studien über Schmerzen als prognostischen Wert beim PDAC. Sinnvoll wäre hier beispielsweise eine prospektive Interventionsstudie mit einem „Optimized Pain Management Protocol for Pancreatic Cancer“ und dessen Einfluss auf die Prognose. Es könnte eventuell gezeigt werden, dass sich durch eine optimale Schmerztherapie die Prognose des PDAC maßgeblich verbessert. Denkbar wäre, dass ein optimiertes Schmerzmanagement durch eine Reduktion einerseits der Katecholamine, andererseits der Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine, NGF und Substanz P über eine Verminderung der Neuroinflammation die Prognose im positiven Sinne beeinflusst. Darüber hinaus könnte die affektive, mit Emotionen assoziierte Komponente der Schmerzen ebenfalls von Bedeutung sein. Eventuell könnte eine positivere psychische Verfassung der Patienten zu einer Reduktion der Tumorprogression beitragen.

Die Darüber hinaus konnten trotz ausführlicher Untersuchung der aktuellen Literatur nur wenige Studien gefunden werden, die den Einfluss von Schmerzen auf das Überleben beim PDAC untersucht hatten. Studien, die den Einfluss von Schmerzen auf die Rezidivrate beim PDAC untersuchten, konnten überhaupt nicht gefunden werden.

Weiterhin lag innerhalb der Metaanalyse eine heterogene Definition des Gesamtüberlebens vor. So wurde dies meistens vom Zeitpunkt der Operation, häufig jedoch auch vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. vom Beginn der Symptome an berechnet. Dies

spielt jedoch nur beim medianen Überleben eine Rolle, da der Zeitpunkt der Observation ggf. nach hinten verlegt wird und das mediane Überleben damit verlängert wird. Es ist in den eingeschlossenen Studien jedoch davon auszugehen, dass die Definition des Gesamtüberlebens für die Patienten mit und ohne Schmerzen jeweils gleich war und somit zu keiner Verzerrung der Daten geführt hat. Andererseits war die Todesursache in den Überlebenszeiten oft heterogen angegeben. Es existierte eine Varianz zwischen Versterben des Patienten aufgrund des Tumorleidens bis zum Tod aufgrund jeder Ursache. Sehr oft war überhaupt keine Definition des Überlebens angegeben. Die beschriebene Problematik könnte daher zu einer Verzerrung der Datenlage führen. Es gab einen Unterschied zwischen den Überlebenszeitdefinitionen (tumorspezifisches Überleben vs. klassisches OS), und ausschließlich bei 2 Studien war ein tumorspezifisches Überleben angegeben (Ceyhan, Bergmann et al. 2009, D'Haese, Hartel et al. 2014). Bei allen anderen Studien war das klassische OS oder eben keine Definition des Überlebens angegeben. Beim PDAC war jedoch aller Voraussicht nach die Erkrankung selbst der limitierende Faktor im Hinblick auf das Überleben. So ist davon auszugehen, dass die unterschiedlichen oder fehlenden Überlebenszeitdefinitionen eine untergeordnete Rolle spielen dürften.

Weiterhin bestand innerhalb der univariaten Metaanalyse der HR sowie der multivariaten Metaanalyse der OR eine Heterogenität. Dieser wurde mittels Modifikation des Modus auf "random effects" im Review Manager Bedeutung beigemessen. In der vorliegenden Metaanalyse reichen die Patientenzahlen von n=129 bei der multivariaten Metaanalyse der OR bis n=1129 bei der univariaten Metaanalyse der HR und es konnte ein interessanter Einblick in den exakten Einfluss von Schmerzen als prognostischer Parameter beim PDAC gegeben werden, der mit der aktuellen Literatur im Einklang steht.

## 6 Zusammenfassung

Das PDAC und die invasive IPMN sind Erkrankungen mit sehr schlechter Prognose. In der Literatur gibt es Hinweise auf den negativen Einfluss von Schmerzen auf das Überleben und auf den Zusammenhang von Schmerzen und NI.

Die Ziele der vorliegenden Arbeit waren daher, zu analysieren, ob und inwieweit Schmerzen die Überlebenszeit sowie die Rezidivrate beeinflussen und zu untersuchen, ob und auf welche Art und Weise die Schmerzen mit der NI zusammenhängen. Hierzu wurde eine Metaanalyse durchgeführt.

Abdominelle Schmerzen zeigten sich in der vorliegenden Arbeit als negativer prognostischer Faktor. Weiterhin schienen sich die Schmerzen negativ auf die Rezidivrate auszuwirken, es konnten jedoch keine Studien gefunden werden, die diesen Zusammenhang exakt analysierten. Darüber hinaus zeigte sich ein klarer Zusammenhang von Schmerzen und NI.

Patienten mit neu- oder wiederaufgetretenen Schmerzen bei PDAC könnten früher ein Re-Staging erhalten und/oder aggressiveren Chemotherapien zugeführt werden.

Weitere prospektive randomisiert kontrollierte Studien, in denen der Zusammenhang von Schmerzen bei PDAC und invasiver IPMN sowohl mit dem histologischen Korrelat als auch mit dem Gesamtüberleben und der Rezidivrate untersucht wird, sind daher dringend notwendig.

## 7 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Schmerzen ein negativer prognostischer Faktor für die Überlebenszeit beim PDAC und bei der invasiven IPMN sind. Somit könnten Schmerzen in Zukunft als zusätzliches diagnostisches Kriterium fungieren, wenn eine Resektion fraglich ist. Bei Patienten, die eine längere Schmerzanamnese bieten, sollte eine ausführliche Diagnostik erfolgen, um das Tumorstadium zu ermitteln sowie beim Follow-up mögliche Rezidive darzustellen. Da Schmerzen zudem mit einer erhöhten Lokalrezidivrate assoziiert zu sein scheinen, könnten Patienten mit (wieder) auftretenden Schmerzen ggf. ein früheres Re-Staging erhalten und eventuell das aktuelle Chemotherapie- oder Bestrahlungsschema geändert werden. Gegebenenfalls könnten Patienten mit Schmerzen von einer aggressiveren Therapie profitieren. Schmerzen und Rezidiv beim PDAC hängen unmittelbar mit der NI zusammen. Neurotrophe Faktoren haben einen Einfluss auf die Tumorzellaggressivität und deren Inhibition kann gegebenenfalls die Überlebenszeit verlängern.

Durch eine genauere Erforschung der Zusammenhänge zwischen Schmerzen, Überleben, Rezidivrate, dem histologischen Korrelat und der zugrundeliegenden molekularen Mechanismen können neue Erkenntnisse gewonnen und dadurch eventuell neue Therapieansätze geschaffen werden. Durch eine prospektiv randomisiert-kontrollierte Studie im Sinne eines „Optimized Pain Management“ könnte untersucht werden, ob sich die Prognose bei letzterem maßgeblich verbessert.

## 8 Literaturverzeichnis

- Alexakis, N., C. Halloran, M. Raraty, P. Ghaneh, R. Sutton and J. P. Neoptolemos (2004). "Current standards of surgery for pancreatic cancer." *Br J Surg* **91**(11): 1410-1427.
- Andren-Sandberg, A. and I. Ihse (1983). "Factors influencing survival after total pancreatectomy in patients with pancreatic cancer." *Ann Surg* **198**(5): 605-610.
- Arcidiacono, P. G., G. Calori, S. Carrara, E. D. McNicol and P. A. Testoni (2011). "Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults." *Cochrane Database Syst Rev*(3): Cd007519.
- Ariake, K., F. Motoi, H. Ohtsuka, K. Fukase, K. Masuda, M. Mizuma, H. Hayashi, K. Nakagawa, T. Morikawa, S. Maeda, T. Takadate, T. Naitoh, S. Egawa and M. Unno (2017). "Predictive risk factors for peritoneal recurrence after pancreatic cancer resection and strategies for its prevention." *Surg Today*.
- Barugola, G., S. Partelli, S. Marcucci, N. Sartori, P. Capelli, C. Bassi, P. Pederzoli and M. Falconi (2009). "Resectable pancreatic cancer: who really benefits from resection?" *Ann Surg Oncol* **16**(12): 3316-3322.
- Bassi, C., M. G. Sarr, K. D. Lillemoe and H. A. Reber (2008). "Natural history of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN): current evidence and implications for management." *J Gastrointest Surg* **12**(4): 645-650.
- Becker, A. E., Y. G. Hernandez, H. Frucht and A. L. Lucas (2014). "Pancreatic ductal adenocarcinoma: risk factors, screening, and early detection." *World J Gastroenterol* **20**(32): 11182-11198.
- Bellon, E., F. Gebauer, M. Tachezy, J. R. Izbicki and M. Bockhorn (2016). "Pancreatic cancer and liver metastases: state of the art." *Updates Surg* **68**(3): 247-251.
- Belyaev, O., M. H. Seelig, C. A. Muller, A. Tannapfel, W. E. Schmidt and W. Uhl (2008). "Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas." *J Clin Gastroenterol* **42**(3): 284-294.
- Ben, Q. W., J. C. Wang, J. Liu, Y. Zhu, F. Yuan, W. Y. Yao and Y. Z. Yuan (2010). "Positive expression of L1-CAM is associated with perineural invasion and poor outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma." *Ann Surg Oncol* **17**(8): 2213-2221.
- Bobrowski, A., M. Spitzner, S. Bethge, F. Mueller-Graf, B. Vollmar and D. Zechner (2013). "Risk factors for pancreatic ductal adenocarcinoma specifically stimulate pancreatic duct glands in mice." *Am J Pathol* **182**(3): 965-974.
- Bockman, D. E., M. Buchler and H. G. Beger (1994). "Interaction of pancreatic ductal carcinoma with nerves leads to nerve damage." *Gastroenterology* **107**(1): 219-230.
- Bond-Smith, G., N. Banga, T. M. Hammond and C. J. Imber (2012). "Pancreatic adenocarcinoma." *Bmj* **344**: e2476.
- Borg, A., T. Sandberg, K. Nilsson, O. Johannsson, M. Klinker, A. Masback, J. Westerdahl, H. Olsson and C. Ingvar (2000). "High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in CDKN2A mutation-positive melanoma families." *J Natl Cancer Inst* **92**(15): 1260-1266.
- Bottger, T., J. Zech, W. Weber, K. Sorger and T. Junginger (1990). "Relevant factors in the prognosis of ductal pancreatic carcinoma." *Acta Chir Scand* **156**(11-12): 781-788.
- Calle, E. E., C. Rodriguez, K. Walker-Thurmond and M. J. Thun (2003). "Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults." *N Engl J Med* **348**(17): 1625-1638.
- Callery, M. P., K. J. Chang, E. K. Fishman, M. S. Talamonti, L. William Traverso and D. C. Linehan (2009). "Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement." *Ann Surg Oncol* **16**(7): 1727-1733.
- Ceppa, E. P., A. M. Roch, J. L. Cioffi, N. Sharma, J. J. Easler, J. M. DeWitt, M. G. House, N. J. Zyromski, A. Nakeeb and C. M. Schmidt (2015). "Invasive, mixed-type intraductal papillary mucinous neoplasm: superior prognosis compared to invasive main-duct intraductal papillary mucinous neoplasm." *Surgery* **158**(4): 937-944; discussion 944-935.
- Ceyhan, G. O., F. Bergmann, M. Kadihasanoglu, B. Altintas, I. E. Demir, U. Hinz, M. W. Muller, T. Giese, M. W. Buchler, N. A. Giese and H. Friess (2009). "Pancreatic neuropathy and neuropathic pain--a comprehensive pathomorphological study of 546 cases." *Gastroenterology* **136**(1): 177-186 e171.

Ceyhan, G. O., I. E. Demir, U. Rauch, F. Bergmann, M. W. Muller, M. W. Buchler, H. Friess and K. H. Schafer (2009). "Pancreatic neuropathy results in "neural remodeling" and altered pancreatic innervation in chronic pancreatitis and pancreatic cancer." Am J Gastroenterol **104**(10): 2555-2565.

Ceyhan, G. O., N. A. Giese, M. Erkan, A. G. Kerscher, M. N. Wenthe, T. Giese, M. W. Buchler and H. Friess (2006). "The neurotrophic factor artemin promotes pancreatic cancer invasion." Ann Surg **244**(2): 274-281.

Ceyhan, G. O., C. W. Michalski, I. E. Demir, M. W. Muller and H. Friess (2008). "Pancreatic pain." Best Pract Res Clin Gastroenterol **22**(1): 31-44.

Ceyhan, G. O., K. H. Schafer, A. G. Kerscher, U. Rauch, I. E. Demir, M. Kadihasanoglu, C. Bohm, M. W. Muller, M. W. Buchler, N. A. Giese, M. Erkan and H. Friess (2010). "Nerve growth factor and artemin are paracrine mediators of pancreatic neuropathy in pancreatic adenocarcinoma." Ann Surg **251**(5): 923-931.

Chatterjee, D., M. H. Katz, A. Rashid, H. Wang, A. C. Iuga, G. R. Varadhachary, R. A. Wolff, J. E. Lee, P. W. Pisters, C. H. Crane, H. F. Gomez, J. L. Abbruzzese, J. B. Fleming and H. Wang (2012). "Perineural and intraneural invasion in posttherapy pancreaticoduodenectomy specimens predicts poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma." Am J Surg Pathol **36**(3): 409-417.

Cruciani, R. A. and S. Jain (2008). "Pancreatic pain: a mini review." Pancreatology **8**(3): 230-235.

D'Haese, J. G., M. Hartel, I. E. Demir, U. Hinz, F. Bergmann, M. W. Buchler, H. Friess and G. O. Ceyhan (2014). "Pain sensation in pancreatic diseases is not uniform: the different facets of pancreatic pain." World J Gastroenterol **20**(27): 9154-9161.

Dang, C., Y. Zhang, Q. Ma and Y. Shimahara (2006). "Expression of nerve growth factor receptors is correlated with progression and prognosis of human pancreatic cancer." J Gastroenterol Hepatol **21**(5): 850-858.

Demir, I. E., G. O. Ceyhan, F. Liebl, J. G. D'Haese, M. Maak and H. Friess (2010). "Neural invasion in pancreatic cancer: the past, present and future." Cancers (Basel) **2**(3): 1513-1527.

Demir, I. E., K. H. Schafer, E. Tieftrunk, H. Friess and G. O. Ceyhan (2013). "Neural plasticity in the gastrointestinal tract: chronic inflammation, neurotrophic signals, and hypersensitivity." Acta Neuropathol **125**(4): 491-509.

Demir, I. E., S. Schorn, E. Schremmer-Danninger, K. Wang, T. Kehl, N. A. Giese, H. Algul, H. Friess and G. O. Ceyhan (2013). "Perineural mast cells are specifically enriched in pancreatic neuritis and neuropathic pain in pancreatic cancer and chronic pancreatitis." PLoS One **8**(3): e60529.

DerSimonian, R. and N. Laird (1986). "Meta-analysis in clinical trials." Control Clin Trials **7**(3): 177-188.

di Mola, F. F. and P. di Sebastiano (2008). "Pain and pain generation in pancreatic cancer." Langenbecks Arch Surg **393**(6): 919-922.

Di Sebastiano, P., F. F. di Mola, M. W. Buchler and H. Friess (2004). "Pathogenesis of pain in chronic pancreatitis." Dig Dis **22**(3): 267-272.

Distler, M., F. Ruckert, M. Hunger, S. Kersting, C. Pilarsky, H. D. Saeger and R. Grutzmann (2013). "Evaluation of survival in patients after pancreatic head resection for ductal adenocarcinoma." BMC Surg **13**: 12.

Dumitra, S., M. H. Jamal, J. Aboukhalil, S. A. Doi, P. Chaudhury, M. Hassanain, P. P. Metrakos and J. S. Barkun (2013). "Pancreatic cancer and predictors of survival: comparing the CA 19-9/bilirubin ratio with the McGill Brisbane Symptom Score." HPB (Oxford) **15**(12): 1002-1009.

Eisenberg, E., D. B. Carr and T. C. Chalmers (1995). "Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis." Anesth Analg **80**(2): 290-295.

Falconi, M., R. Salvia, C. Bassi, G. Zamboni, G. Talamini and P. Pederzoli (2001). "Clinicopathological features and treatment of intraductal papillary mucinous tumour of the pancreas." Br J Surg **88**(3): 376-381.

Feng, Q. X., W. Wang, X. Y. Feng, X. P. Mei, C. Zhu, Z. C. Liu, Y. Q. Li, K. F. Dou and Q. C. Zhao (2010). "Astrocytic activation in thoracic spinal cord contributes to persistent pain in rat model of chronic pancreatitis." Neuroscience **167**(2): 501-509.

Fernandez-del Castillo, C., J. Targarona, S. P. Thayer, D. W. Rattner, W. R. Brugge and A. L. Warshaw (2003). "Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients." *Arch Surg* **138**(4): 427-423; discussion 433-424.

Fitzcharles, M. A., Y. Shir, J. N. Ablin, D. Buskila, H. Amital, P. Henningsen and W. Hauser (2013). "Classification and clinical diagnosis of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines." *Evid Based Complement Alternat Med* **2013**: 528952.

Freelove, R. and A. D. Walling (2006). "Pancreatic cancer: diagnosis and management." *Am Fam Physician* **73**(3): 485-492.

Friess, H., Z. Zhu, V. Liard, X. Shi, S. V. Shrikhande, L. Wang, K. Lieb, M. Korc, C. Palma, A. Zimmermann, J. C. Reubi and M. W. Buchler (2003). "Neurokinin-1 receptor expression and its potential effects on tumor growth in human pancreatic cancer." *Lab Invest* **83**(5): 731-742.

Fritz, S., T. Hackert and M. W. Buchler (2015). "Pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm--where is the challenge?" *Dig Dis* **33**(1): 99-105.

Fritz, S., T. Hackert, U. Hinz, W. Hartwig, M. W. Buchler and J. Werner (2011). "Role of serum carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in distinguishing between benign and invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas." *Br J Surg* **98**(1): 104-110.

Gall, T. M., H. Wasan and L. R. Jiao (2015). "Pancreatic cancer: current understanding of molecular and genetic aetiologies." *Postgrad Med J* **91**(1080): 594-600.

Ghaneh, P., E. Costello and J. P. Neoptolemos (2008). "Biology and management of pancreatic cancer." *Postgrad Med J* **84**(995): 478-497.

Giardiello, F. M., J. D. Brensinger, A. C. Tersmette, S. N. Goodman, G. M. Petersen, S. V. Booker, M. Cruz-Correa and J. A. Offerhaus (2000). "Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome." *Gastroenterology* **119**(6): 1447-1453.

Gobbi, P. G., M. Bergonzi, M. Comelli, L. Villano, D. Pozzoli, A. Vanoli and P. Dionigi (2013). "The prognostic role of time to diagnosis and presenting symptoms in patients with pancreatic cancer." *Cancer Epidemiol* **37**(2): 186-190.

Goonetilleke, K. S. and A. K. Siriwardena (2007). "Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer." *Eur J Surg Oncol* **33**(3): 266-270.

Grahm, A. L. and A. Andren-Sandberg (1997). "Prospective evaluation of pain in exocrine pancreatic cancer." *Digestion* **58**(6): 542-549.

Grutzmann, R., S. Post, H. D. Saeger and M. Niedergethmann (2011). "Intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN) of the pancreas: its diagnosis, treatment, and prognosis." *Dtsch Arztebl Int* **108**(46): 788-794.

Hackert, T., M. Sachsenmaier, U. Hinz, L. Schneider, C. W. Michalski, C. Springfeld, O. Strobel, D. Jager, A. Ulrich and M. W. Buchler (2016). "Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With Folfirinox Results in Resectability in 60% of the Patients." *Ann Surg* **264**(3): 457-463.

Hackert, T., A. Ulrich and M. W. Buchler (2016). "Borderline resectable pancreatic cancer." *Cancer Lett* **375**(2): 231-237.

Hameed, M., H. Hameed and M. Erdek (2010). "Pain management in pancreatic cancer." *Cancers (Basel)* **3**(1): 43-60.

Hartel, M., F. F. di Mola, F. Selvaggi, G. Mascetta, M. N. Wenthe, K. Felix, N. A. Giese, U. Hinz, P. Di Sebastiano, M. W. Buchler and H. Friess (2006). "Vanilloids in pancreatic cancer: potential for chemotherapy and pain management." *Gut* **55**(4): 519-528.

He, X., Y. Kong, D. Wen, C. Liu, M. Xiao, G. Zhao, Y. Zhen and H. Zhang (2015). "A prospective, randomized trial of pancreatotomy combined with isolated hepatic perfusion via a dual route or conventional postoperative adjuvant therapy in patients with advanced pancreatic head carcinoma." *Int J Clin Exp Med* **8**(4): 6463-6471.

Hidalgo, M. (2010). "Pancreatic cancer." *N Engl J Med* **362**(17): 1605-1617.

Hirai, H., Y. Maru, K. Hagiwara, J. Nishida and F. Takaku (1987). "A novel putative tyrosine kinase receptor encoded by the eph gene." *Science* **238**(4834): 1717-1720.

Hirai, I., W. Kimura, K. Ozawa, S. Kudo, K. Suto, H. Kuzu and A. Fuse (2002). "Perineural invasion in pancreatic cancer." *Pancreas* **24**(1): 15-25.

Hruban, R. H., K. Takaori, D. S. Klimstra, N. V. Adsay, J. Albores-Saavedra, A. V. Biankin, S. A. Biankin, C. Compton, N. Fukushima, T. Furukawa, M. Goggins, Y. Kato, G. Kloppel, D. S. Longnecker, J. Luttges, A. Maitra, G. J. Offerhaus, M. Shimizu and S. Yonezawa (2004). "An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms." Am J Surg Pathol **28**(8): 977-987.

Iacobuzio-Donahue, C. A., R. E. Wilentz, P. Argani, C. J. Yeo, J. L. Cameron, S. E. Kern and R. H. Hruban (2000). "Dpc4 protein in mucinous cystic neoplasms of the pancreas: frequent loss of expression in invasive carcinomas suggests a role in genetic progression." Am J Surg Pathol **24**(11): 1544-1548.

Imoto, A., S. Mitsunaga, M. Inagaki, K. Aoyagi, H. Sasaki, M. Ikeda, K. Nakachi, K. Higuchi and A. Ochiai (2012). "Neural invasion induces cachexia via astrocytic activation of neural route in pancreatic cancer." Int J Cancer **131**(12): 2795-2807.

Jamal, M. H., S. A. Doi, E. Simoneau, J. Abou Khalil, M. Hassanain, P. Chaudhury, J. Tchervenkov, P. Metrakos and J. S. Barkun (2010). "Unresectable pancreatic adenocarcinoma: do we know who survives?" HPB (Oxford) **12**(8): 561-566.

Jang, J. Y., S. W. Kim, S. E. Lee, S. H. Yang, K. U. Lee, Y. J. Lee, S. C. Kim, D. J. Han, D. W. Choi, S. H. Choi, J. S. Heo, B. H. Cho, H. C. Yu, D. S. Yoon, W. J. Lee, H. E. Lee, G. H. Kang and J. M. Lee (2008). "Treatment guidelines for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: when can we operate or observe?" Ann Surg Oncol **15**(1): 199-205.

Kalser, M. H., J. Barkin and J. M. MacIntyre (1985). "Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation." Cancer **56**(2): 397-402.

Kang, M. J., J. Y. Jang, S. E. Lee, C. S. Lim, K. U. Lee and S. W. Kim (2010). "Comparison of the long-term outcomes of uncinata process cancer and non-uncinata process pancreas head cancer: poor prognosis accompanied by early locoregional recurrence." Langenbecks Arch Surg **395**(6): 697-706.

Kastrinos, F., B. Mukherjee, N. Tayob, F. Wang, J. Sparr, V. M. Raymond, P. Bandipalliam, E. M. Stoffel, S. B. Gruber and S. Syngal (2009). "Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome." JAMA **302**(16): 1790-1795.

Kayahara, M., H. Nakagawara, H. Kitagawa and T. Ohta (2007). "The nature of neural invasion by pancreatic cancer." Pancreas **35**(3): 218-223.

Kelsen, D. P., R. Portenoy, H. Thaler, Y. Tao and M. Brennan (1997). "Pain as a predictor of outcome in patients with operable pancreatic carcinoma." Surgery **122**(1): 53-59.

Kersting, S., R. Konopke, F. Kersting, A. Volk, M. Distler, H. Bergert, H. D. Saeger, R. Grutzmann and A. Bunk (2009). "Quantitative perfusion analysis of transabdominal contrast-enhanced ultrasonography of pancreatic masses and carcinomas." Gastroenterology **137**(6): 1903-1911.

Kim, J. R., J. Y. Jang, M. J. Kang, T. Park, S. Y. Lee, W. Jung, J. Chang, Y. Shin, Y. Han and S. W. Kim (2015). "Clinical implication of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 for the prediction of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas." J Hepatobiliary Pancreat Sci **22**(9): 699-707.

Kleeff, J., C. Michalski, H. Friess and M. W. Buchler (2006). "Pancreatic cancer: from bench to 5-year survival." Pancreas **33**(2): 111-118.

Kloppel, G., M. Kosmahl and J. Luttges (2005). "[Intraductal neoplasms of the pancreas: cystic and common]." Pathologe **26**(1): 31-36.

Kobayashi, M., Y. Fujinaga and H. Ota (2014). "Reappraisal of the Immunophenotype of Pancreatic Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms (IPMNs)-Gastric Pyloric and Small Intestinal Immunophenotype Expression in Gastric and Intestinal Type IPMNs." Acta Histochem Cytochem **47**(2): 45-57.

Koh, Y. X., A. Y. Chok, H. L. Zheng, C. S. Tan and B. K. Goh (2014). "Systematic review and meta-analysis comparing the surgical outcomes of invasive intraductal papillary mucinous neoplasms and conventional pancreatic ductal adenocarcinoma." Ann Surg Oncol **21**(8): 2782-2800.

Krech, R. L. and D. Walsh (1991). "Symptoms of pancreatic cancer." J Pain Symptom Manage **6**(6): 360-367.

Li, J., Q. Ma, H. Liu, K. Guo, F. Li, W. Li, L. Han, F. Wang and E. Wu (2011). "Relationship between neural alteration and perineural invasion in pancreatic cancer patients with hyperglycemia." *PLoS One* **6**(2): e17385.

Li, Q., C. Gao, H. Li, J. T. Juzi, H. Chen and X. Hao (2008). "Factors associated with survival after surgical resection in Chinese patients with ductal adenocarcinoma of the pancreatic head." *Dig Surg* **25**(2): 87-92.

Li, X., G. Ma, Q. Ma, W. Li, J. Liu, L. Han, W. Duan, Q. Xu, H. Liu, Z. Wang, Q. Sun, F. Wang and E. Wu (2013). "Neurotransmitter substance P mediates pancreatic cancer perineural invasion via NK-1R in cancer cells." *Mol Cancer Res* **11**(3): 294-302.

Liebig, C., G. Ayala, J. A. Wilks, D. H. Berger and D. Albo (2009). "Perineural invasion in cancer: a review of the literature." *Cancer* **115**(15): 3379-3391.

Liebl, F., I. E. Demir, K. Mayer, T. Schuster, J. G. D'Haese, K. Becker, R. Langer, F. Bergmann, K. Wang, R. Rosenberg, A. R. Novotny, M. Feith, D. Reim, H. Friess and G. O. Ceyhan (2014). "The impact of neural invasion severity in gastrointestinal malignancies: a clinicopathological study." *Ann Surg* **260**(5): 900-907; discussion 907-908.

Lillemo, K. D., J. L. Cameron, H. S. Kaufman, C. J. Yeo, H. A. Pitt and P. K. Sauter (1993). "Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial." *Ann Surg* **217**(5): 447-455; discussion 456-447.

Lopez, N. E., C. Prendergast and A. M. Lowy (2014). "Borderline resectable pancreatic cancer: definitions and management." *World J Gastroenterol* **20**(31): 10740-10751.

Lu, Z., Y. Zhang, Z. Li, S. Yu, G. Zhao, M. Li, Z. Wang, Q. Wang and Y. Yang (2012). "Overexpression of the B-type Eph and ephrin genes correlates with progression and pain in human pancreatic cancer." *Oncol Lett* **3**(6): 1207-1212.

Luttges, J. and G. Kloppel (2000). "Precancerous conditions of pancreatic carcinoma." *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **7**(6): 568-574.

Maire, F., P. Hammel, B. Terris, F. Paye, J. Y. Scoazec, C. Cellier, M. Barthet, D. O'Toole, P. Rufat, C. Partensky, E. Cuillerier, P. Levy, J. Belghiti and P. Ruszniewski (2002). "Prognosis of malignant intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas after surgical resection. Comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma." *Gut* **51**(5): 717-722.

Maisonneuve, P. and A. B. Lowenfels (2015). "Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies." *Int J Epidemiol* **44**(1): 186-198.

Mannell, A., J. A. van Heerden, L. H. Weiland and D. M. Ilstrup (1986). "Factors influencing survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas." *Ann Surg* **203**(4): 403-407.

Mantel, N. and W. Haenszel (1959). "Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease." *J Natl Cancer Inst* **22**(4): 719-748.

Marchesi, F., L. Piemonti, A. Mantovani and P. Allavena (2010). "Molecular mechanisms of perineural invasion, a forgotten pathway of dissemination and metastasis." *Cytokine Growth Factor Rev* **21**(1): 77-82.

Mayr, M. and R. M. Schmid (2010). "Pancreatic cancer and depression: myth and truth." *BMC Cancer* **10**: 569.

Menke-Pluymers, M. B., J. H. Klinkenbijn, M. Tjioe and J. Jeekel (1992). "Treatment of locoregional recurrence after intentional curative resection of pancreatic cancer." *Hepatogastroenterology* **39**(5): 429-432.

Michalski, C. W., F. E. Oti, M. Erkan, D. Sauliunaite, F. Bergmann, P. Pacher, S. Batkai, M. W. Muller, N. A. Giese, H. Friess and J. Kleeff (2008). "Cannabinoids in pancreatic cancer: correlation with survival and pain." *Int J Cancer* **122**(4): 742-750.

Mino-Kenudson, M., C. Fernandez-del Castillo, Y. Baba, N. P. Valsangkar, A. S. Liss, M. Hsu, C. Correa-Gallego, T. Ingkakul, R. Perez Johnston, B. G. Turner, V. Androutsopoulos, V. Deshpande, D. McGrath, D. V. Sahani, W. R. Brugge, S. Ogino, M. B. Pitman, A. L. Warshaw and S. P. Thayer (2011). "Prognosis of invasive intraductal papillary mucinous neoplasm depends on histological and precursor epithelial subtypes." *Gut* **60**(12): 1712-1720.

Mirarchi, M., E. De Raffe, D. Santini, L. Calculli, D. Cuicchi, F. Lecce and B. Cola (2016). "Multifocal intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas from mild dysplasia to invasive carcinoma A case report." *Ann Ital Chir* **87**: 97-102.

Moher, D., A. Liberati, J. Tetzlaff and D. G. Altman (2010). "Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement." *Int J Surg* **8**(5): 336-341.

Mu, D. Q., S. Y. Peng and G. F. Wang (2004). "Risk factors influencing recurrence following resection of pancreatic head cancer." *World J Gastroenterol* **10**(6): 906-909.

Mujica, V. R., J. S. Barkin and V. L. Go (2000). "Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants." *Pancreas* **21**(4): 329-332.

Muller, M. W., H. Friess, J. Koninger, D. Martin, M. N. Wente, U. Hinz, G. O. Ceyhan, P. Blaha, J. Kleeff and M. W. Buchler (2008). "Factors influencing survival after bypass procedures in patients with advanced pancreatic adenocarcinomas." *Am J Surg* **195**(2): 221-228.

Nagels, W., N. Pease, G. Bekkering, F. Cools and P. Dobbels (2013). "Celiac plexus neurolysis for abdominal cancer pain: a systematic review." *Pain Med* **14**(8): 1140-1163.

Neoptolemos, J. P., D. H. Palmer, P. Ghaneh, E. E. Psarelli, J. W. Valle, C. M. Halloran, O. Faluyi, D. A. O'Reilly, D. Cunningham, J. Wadsley, S. Darby, T. Meyer, R. Gillmore, A. Anthoney, P. Lind, B. Glimelius, S. Falk, J. R. Izbicki, G. W. Middleton, S. Cummins, P. J. Ross, H. Wasan, A. McDonald, T. Crosby, Y. T. Ma, K. Patel, D. Sherriff, R. Soomal, D. Borg, S. Sothi, P. Hammel, T. Hackert, R. Jackson and M. W. Buchler (2017). "Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial." *Lancet* **389**(10073): 1011-1024.

Niedergethmann, M., R. Grutzmann, R. Hildenbrand, D. Dittert, N. Aramin, M. Franz, F. Dobrowolski, S. Post and H. D. Saeger (2008). "Outcome of invasive and noninvasive intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas (IPMN): a 10-year experience." *World J Surg* **32**(10): 2253-2260.

Okano, K. and Y. Suzuki (2014). "Strategies for early detection of resectable pancreatic cancer." *World J Gastroenterol* **20**(32): 11230-11240.

Okusaka, T., S. Okada, H. Ueno, M. Ikeda, K. Shimada, J. Yamamoto, T. Kosuge, S. Yamasaki, N. Fukushima and M. Sakamoto (2001). "Abdominal pain in patients with resectable pancreatic cancer with reference to clinicopathologic findings." *Pancreas* **22**(3): 279-284.

Ott, C., E. Heinmoller, A. Gaumann, J. Scholmerich and F. Klebl (2007). "[Intraepithelial neoplasms (PanIN) and intraductal papillary-mucinous neoplasms (IPMN) of the pancreas as precursor lesions of pancreatic carcinoma]." *Med Klin (Munich)* **102**(2): 127-135.

Ouaisi, M., C. Hubert, R. Verhelst, P. Astarci, C. Sempoux, A. Jouret-Mourin, A. Loundou and J. F. Gigot (2010). "Vascular reconstruction during pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas improves resectability but does not achieve cure." *World J Surg* **34**(11): 2648-2661.

Partensky, C. (2015). "[Epidemiology of pancreatic adenocarcinomas]." *Rev Prat* **65**(3): 364-366, 369-370.

Poultides, G. A., S. Reddy, J. L. Cameron, R. H. Hruban, T. M. Pawlik, N. Ahuja, A. Jain, B. H. Edil, C. A. Iacobuzio-Donahue, R. D. Schulick and C. L. Wolfgang (2010). "Histopathologic basis for the favorable survival after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm-associated invasive adenocarcinoma of the pancreas." *Ann Surg* **251**(3): 470-476.

Pour, P. M., R. H. Bell and S. K. Batra (2003). "Neural invasion in the staging of pancreatic cancer." *Pancreas* **26**(4): 322-325.

Pour, P. M., H. Egami and Y. Takiyama (1991). "Patterns of growth and metastases of induced pancreatic cancer in relation to the prognosis and its clinical implications." *Gastroenterology* **100**(2): 529-536.

Raptis, D. A., C. Fessas, P. Belasyse-Smith and T. R. Kurzawinski (2010). "Clinical presentation and waiting time targets do not affect prognosis in patients with pancreatic cancer." *Surgeon* **8**(5): 239-246.

Reynolds, R. B. and J. Folloder (2014). "Clinical Management of Pancreatic Cancer." *J Adv Pract Oncol* **5**(5): 356-364.

Ridder, G. J. and J. Klempnauer (1995). "Back pain in patients with ductal pancreatic cancer. Its impact on resectability and prognosis after resection." *Scand J Gastroenterol* **30**(12): 1216-1220.

Rodriguez, J. R., R. Salvia, S. Crippa, A. L. Warshaw, C. Bassi, M. Falconi, S. P. Thayer, G. Y. Lauwers, P. Capelli, M. Mino-Kenudson, O. Razo, D. McGrath, P. Pederzoli and C. Fernandez-Del Castillo (2007). "Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: observations in 145 patients who underwent resection." *Gastroenterology* **133**(1): 72-79; quiz 309-310.

Rykowski, J. J. and M. Hilgier (2000). "Efficacy of neurolytic celiac plexus block in varying locations of pancreatic cancer: influence on pain relief." *Anesthesiology* **92**(2): 347-354.

Sahani, D. V., Z. K. Shah, O. A. Catalano, G. W. Boland and W. R. Brugge (2008). "Radiology of pancreatic adenocarcinoma: current status of imaging." *J Gastroenterol Hepatol* **23**(1): 23-33.

Saloman, J. L., K. M. Albers, D. Li, D. J. Hartman, H. C. Crawford, E. A. Muha, A. D. Rhim and B. M. Davis (2016). "Ablation of sensory neurons in a genetic model of pancreatic ductal adenocarcinoma slows initiation and progression of cancer." *Proc Natl Acad Sci U S A* **113**(11): 3078-3083.

Salvatore, T., R. Marfella, M. R. Rizzo and F. C. Sasso (2015). "Pancreatic cancer and diabetes: A two-way relationship in the perspective of diabetologist." *Int J Surg* **21 Suppl 1**: S72-77.

Sasaki, S., H. Yamamoto, H. Kaneto, I. Ozeki, Y. Adachi, H. Takagi, T. Matsumoto, H. Itoh, T. Nagakawa, H. Miyakawa, S. Muraoka, A. Fujinaga, T. Suga, M. Satoh, F. Itoh, T. Endo and K. Imai (2003). "Differential roles of alterations of p53, p16, and SMAD4 expression in the progression of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas." *Oncol Rep* **10**(1): 21-25.

Sato, N. and M. Goggins (2006). "Epigenetic alterations in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas." *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **13**(4): 280-285.

Sato, N., H. Matsubayashi, T. Abe, N. Fukushima and M. Goggins (2005). "Epigenetic down-regulation of CDKN1C/p57KIP2 in pancreatic ductal neoplasms identified by gene expression profiling." *Clin Cancer Res* **11**(13): 4681-4688.

Sato, N., C. Rosty, M. Jansen, N. Fukushima, T. Ueki, C. J. Yeo, J. L. Cameron, C. A. Iacobuzio-Donahue, R. H. Hruban and M. Goggins (2001). "STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene inactivation in intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas." *Am J Pathol* **159**(6): 2017-2022.

Scartozzi, M., E. Galizia, L. Verdecchia, R. Berardi, F. Graziano, V. Catalano, P. Giordani, D. Mari, R. R. Silva, C. Marmorale, C. Zingaretti and S. Cascinu (2006). "Lymphatic, blood vessel and perineural invasion identifies early-stage high-risk radically resected gastric cancer patients." *Br J Cancer* **95**(4): 445-449.

Scholz, J. and C. J. Woolf (2007). "The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia." *Nat Neurosci* **10**(11): 1361-1368.

Schonleben, F., W. Qiu, K. C. Bruckman, N. T. Ciau, X. Li, M. H. Lauerma, H. Frucht, J. A. Chabot, J. D. Allendorf, H. E. Remotti and G. H. Su (2007). "BRAF and KRAS gene mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm/carcinoma (IPMN/IPMC) of the pancreas." *Cancer Lett* **249**(2): 242-248.

Schorn, S., I. E. Demir, B. Haller, F. Scheufele, C. M. Reyes, E. Tieftrunk, M. Sargut, R. Goess, H. Friess and G. O. Ceyhan (2017). "The influence of neural invasion on survival and tumor recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma - A systematic review and meta-analysis." *Surg Oncol* **26**(1): 105-115.

Seiler, C. A., M. Wagner, T. Bachmann, C. A. Redaelli, B. Schmied, W. Uhl, H. Friess and M. W. Buchler (2005). "Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results." *Br J Surg* **92**(5): 547-556.

Sessa, F., E. Solcia, C. Capella, M. Bonato, A. Scarpa, G. Zamboni, N. S. Pellegata, G. N. Ranzani, F. Rickaert and G. Kloppel (1994). "Intraductal papillary-mucinous tumours represent a distinct group of pancreatic neoplasms: an investigation of tumour cell differentiation and K-ras, p53 and c-erbB-2 abnormalities in 26 patients." *Virchows Arch* **425**(4): 357-367.

Sharma, C., K. M. Eltawil, P. D. Renfrew, M. J. Walsh and M. Molinari (2011). "Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010." *World J Gastroenterol* **17**(7): 867-897.

Shi, C. and R. H. Hruban (2012). "Intraductal papillary mucinous neoplasm." *Hum Pathol* **43**(1): 1-16.

Shirai, K., T. Ebata, K. Oda, H. Nishio, T. Nagasaka, Y. Nimura and M. Nagino (2008). "Perineural invasion is a prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma." *World J Surg* **32**(11): 2395-2402.

Sidorova, Y. A. and M. Saarma (2016). "[Glial cell line-derived neurotrophic factor family ligands and their therapeutic potential]." *Mol Biol (Mosk)* **50**(4): 589-598.

Siegel, R., J. Ma, Z. Zou and A. Jemal (2014). "Cancer statistics, 2014." *CA Cancer J Clin* **64**(1): 9-29.

Siegel, R., D. Naishadham and A. Jemal (2012). "Cancer statistics, 2012." *CA Cancer J Clin* **62**(1): 10-29.

Singh, H. and A. A. Siddiqui (2015). "Endosonographic workup and preoperative biliary drainage for pancreatic cancer." *Semin Oncol* **42**(1): 59-69.

Smeenck, H. G., J. Erdmann, H. van Dekken, R. van Marion, W. C. Hop, J. Jeekel and C. H. van Eijck (2007). "Long-term survival after radical resection for pancreatic head and ampullary cancer: a potential role for the EGF-R." *Dig Surg* **24**(1): 38-45.

Smeenck, H. G., T. C. Tran, J. Erdmann, C. H. van Eijck and J. Jeekel (2005). "Survival after surgical management of pancreatic adenocarcinoma: does curative and radical surgery truly exist?" *Langenbecks Arch Surg* **390**(2): 94-103.

Smith, H. S., T. R. Deer, P. S. Staats, V. Singh, N. Sehgal and H. Cordner (2008). "Intrathecal drug delivery." *Pain Physician* **11**(2 Suppl): S89-s104.

Sohn, T. A., C. J. Yeo, J. L. Cameron, R. H. Hruban, N. Fukushima, K. A. Campbell and K. D. Lillemoe (2004). "Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience." *Ann Surg* **239**(6): 788-797; discussion 797-789.

Spindel, E. R. (2012). "Muscarinic receptor agonists and antagonists: effects on cancer." *Handb Exp Pharmacol*(208): 451-468.

Sugiura, T., K. Uesaka, H. Kanemoto, T. Mizuno and Y. Okamura (2013). "Elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of survival after gastroenterostomy in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma." *Ann Surg Oncol* **20**(13): 4330-4337.

Sugiyama, M. and Y. Atomi (1998). "Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: imaging studies and treatment strategies." *Ann Surg* **228**(5): 685-691.

Takahashi, T., H. Ishikura, H. Kato, T. Tanabe and T. Yoshiki (1992). "Intra-pancreatic, extra-tumoral perineural invasion (nex). An indicator for the presence of retroperitoneal neural plexus invasion by pancreas carcinoma." *Acta Pathol Jpn* **42**(2): 99-103.

Takahashi, T., H. Ishikura, T. Motohara, S. Okushiba, M. Dohke and H. Katoh (1997). "Perineural invasion by ductal adenocarcinoma of the pancreas." *J Surg Oncol* **65**(3): 164-170.

Tanaka, M. (2014). "Thirty years of experience with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: from discovery to international consensus." *Digestion* **90**(4): 265-272.

Tanaka, M., S. Chari, V. Adsay, C. Fernandez-del Castillo, M. Falconi, M. Shimizu, K. Yamaguchi, K. Yamao and S. Matsuno (2006). "International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas." *Pancreatology* **6**(1-2): 17-32.

Tanaka, M., C. Fernandez-del Castillo, V. Adsay, S. Chari, M. Falconi, J. Y. Jang, W. Kimura, P. Levy, M. B. Pitman, C. M. Schmidt, M. Shimizu, C. L. Wolfgang, K. Yamaguchi and K. Yamao (2012). "International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas." *Pancreatology* **12**(3): 183-197.

Tanno, S., Y. Nakano, K. Koizumi, Y. Sugiyama, K. Nakamura, J. Sasajima, T. Nishikawa, Y. Mizukami, N. Yanagawa, T. Fujii, T. Okumura, T. Obara and Y. Kohgo (2010). "Pancreatic ductal adenocarcinomas in long-term follow-up patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms." *Pancreas* **39**(1): 36-40.

Tieftrunk, E., I. E. Demir, H. Friess and G. O. Ceyhan (2015). "Back pain as a potential indicator of local recurrence in pancreatic cancer." *J Surg Case Rep* **2015**(10).

Tollefson, M. K., K. D. Libsch, M. G. Sarr, S. T. Chari, E. P. DiMagno, R. Urrutia and T. C. Smyrk (2003). "Intraductal papillary mucinous neoplasm: did it exist prior to 1980?" *Pancreas* **26**(3): e55-58.

Traverso, L. W., E. A. Peralta, J. A. Ryan, Jr. and R. A. Kozarek (1998). "Intraductal neoplasms of the pancreas." *Am J Surg* **175**(5): 426-432.

Vincent, A., J. Herman, R. Schulick, R. H. Hruban and M. Goggins (2011). "Pancreatic cancer." *Lancet* **378**(9791): 607-620.

Wada, K. (2002). "p16 and p53 gene alterations and accumulations in the malignant evolution of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas." *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **9**(1): 76-85.

Wada, K., R. A. Kozarek and L. W. Traverso (2005). "Outcomes following resection of invasive and noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas." *Am J Surg* **189**(5): 632-636; discussion 637.

Wang, K., I. E. Demir, J. G. D'Haese, E. Tieftrunk, K. Kujundzic, S. Schorn, B. Xing, T. Kehl, H. Friess and G. O. Ceyhan (2014). "The neurotrophic factor neurturin contributes toward an aggressive cancer cell phenotype, neuropathic pain and neuronal plasticity in pancreatic cancer." *Carcinogenesis* **35**(1): 103-113.

Wang, S. E., Y. M. Shyr, T. H. Chen, C. H. Su, T. L. Hwang, K. S. Jeng, J. H. Chen, C. W. Wu and W. Y. Lui (2005). "Comparison of resected and non-resected intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas." *World J Surg* **29**(12): 1650-1657.

Watanabe, I., S. Sasaki, M. Konishi, T. Nakagohri, K. Inoue, T. Oda and T. Kinoshita (2004). "Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer." *Pancreas* **28**(2): 160-165.

Waters, J. A., C. M. Schmidt, J. W. Pinchot, P. B. White, O. W. Cummings, H. A. Pitt, K. Sandrasegaran, F. Akisik, T. J. Howard, A. Nakeeb, N. J. Zyromski and K. D. Lillemoe (2008). "CT vs MRCP: optimal classification of IPMN type and extent." *J Gastrointest Surg* **12**(1): 101-109.

Waters, J. A., T. Schnelladorfer, J. R. Aguilar-Saavedra, J. H. Chen, C. T. Yiannoutsos, K. D. Lillemoe, M. B. Farnell, M. G. Sarr and C. M. Schmidt (2011). "Survival after resection for invasive intraductal papillary mucinous neoplasm and for pancreatic adenocarcinoma: a multi-institutional comparison according to American Joint Committee on Cancer Stage." *J Am Coll Surg* **213**(2): 275-283.

Wilentz, R. E. and R. H. Hruban (1998). "Pathology of cancer of the pancreas." *Surg Oncol Clin N Am* **7**(1): 43-65.

Wolfgang, C. L., J. M. Herman, D. A. Laheru, A. P. Klein, M. A. Erdek, E. K. Fishman and R. H. Hruban (2013). "Recent progress in pancreatic cancer." *CA Cancer J Clin* **63**(5): 318-348.

Woo, S. M., J. K. Ryu, S. H. Lee, J. W. Yoo, J. K. Park, Y. T. Kim and Y. B. Yoon (2008). "Survival and prognosis of invasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma." *Pancreas* **36**(1): 50-55.

Yan, B. M. and R. P. Myers (2007). "Neurolytic celiac plexus block for pain control in unresectable pancreatic cancer." *Am J Gastroenterol* **102**(2): 430-438.

Yang, H. J., Y. C. Gil, W. J. Lee, T. J. Kim and H. Y. Lee (2008). "Anatomy of thoracic splanchnic nerves for surgical resection." *Clin Anat* **21**(2): 171-177.

Yopp, A. C., N. Katabi, M. Janakos, D. S. Klimstra, M. I. D'Angelica, R. P. DeMatteo, Y. Fong, M. F. Brennan, W. R. Jarnagin and P. J. Allen (2011). "Invasive carcinoma arising in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a matched control study with conventional pancreatic ductal adenocarcinoma." *Ann Surg* **253**(5): 968-974.

Zechner, D., T. Radecke, J. Amme, F. Burtin, A. C. Albert, L. I. Partecke and B. Vollmar (2015). "Impact of diabetes type II and chronic inflammation on pancreatic cancer." *BMC Cancer* **15**: 51.

Zhao, C. M., Y. Hayakawa, Y. Kodama, S. Muthupalani, C. B. Westphalen, G. T. Andersen, A. Flatberg, H. Johannessen, R. A. Friedman, B. W. Renz, A. K. Sandvik, V. Beisvag, H. Tomita, A. Hara, M. Quante, Z. Li, M. D. Gershon, K. Kaneko, J. G. Fox, T. C. Wang and D. Chen (2014). "Denervation suppresses gastric tumorigenesis." *Sci Transl Med* **6**(250): 250ra115.

Zhong, W., Z. Yu, J. X. Zeng, Y. Lin, T. Yu, X. H. Min, Y. H. Yuan and Q. K. Chen (2014). "Celiac plexus block for treatment of pain associated with pancreatic cancer: a meta-analysis." *Pain Pract* **14**(1): 43-51.

Zhu, Z., H. Friess, F. F. diMola, A. Zimmermann, H. U. Graber, M. Korc and M. W. Buchler (1999). "Nerve growth factor expression correlates with perineural invasion and pain in human pancreatic cancer." *J Clin Oncol* **17**(8): 2419-2428.

# 10. Danksagung

Zuallererst möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Güralp Ceyhan bedanken. Du hast es mir ermöglicht, diese interessante und spannende Arbeit durchzuführen, bei der ich sehr viel lernen durfte, mich stets unterstützt und bist mir immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Du hast mir viele tolle Einblicke in die Chirurgie gegeben und mich motiviert, ein operatives Fachgebiet für die Weiterbildung zu wählen, vielen, vielen Dank!

Mein herzlicher Dank gilt auch Herrn PD Dr. Dr. Ihsan Ekin Demir und Herrn Dr. Stephan Schorn, die mich ebenfalls immer toll unterstützt haben. Ihr hattet immer ein offenes Ohr für meine Fragen und Probleme, wart stets für mich da und habt mich immer motiviert.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitgliedern der AG Ceyhan bedanken. Dank euch allen war die Durchführung dieser Arbeit so toll möglich und es macht Spaß, mit euch zusammenzuarbeiten.

Ein großes Dankeschön auch an meine Familie und meine Freunde, die mich in schönen wie in schwierigen Zeiten stets begleiten und auf die ich mich immer verlassen kann.