

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. W. Hiddemann

DER PROGNOTISCHE STELLENWERT DES  
TUMORMARKERS CA 19-9 UND WEITERERER  
LABORCHEMISCHER PARAMETER BEIM  
FORTGESCHRITTENEN PANKREASKARZINOM

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Michael Haas  
aus  
Ingolstadt  
2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Volker Heinemann
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Gerald Denk apl. Prof. Dr. Christiane J. Bruns
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. med. Stefan Böck
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	08.12.2011

## **Gewidmet meiner Familie**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1	Das Pankreaskarzinom .....	1
1.2	Der Tumormarker CA 19-9 .....	4
1.3	Zielsetzung der Arbeit .....	6
<b>2</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN .....</b>	<b>8</b>
2.1	Patienten.....	8
2.2	Bestimmung des Tumormarkers CA 19-9 .....	11
2.3	Statistische Datenauswertung.....	12
2.3.1	Gesamtüberleben und Zeit bis zur Tumorprogression.....	13
2.3.2	Regressionsanalyse nach Cox .....	13
2.3.3	Einführung von „time-varying Covariates“ in uni- und multivariate Cox Regressionsanalysen .....	15
2.4	Studiendesign .....	16
2.4.1	Uni- und multivariate Analysen zur Ermittlung von Prognosefaktoren vor Beginn der palliativen Erstlinientherapie.....	16
2.4.2	Uni- und multivariate Analyse des prognostischen Stellenwerts der CA 19-9 Kinetik unter Chemotherapie mittels cut-off.....	17
2.4.3	Einführung des CA 19-9 als “time-varying Covariate” in die uni- und multivariate Regressionsanalyse nach Cox .....	19
2.4.4	Der prognostische Stellenwert der Kinetik von CEA, CRP und LDH unter palliativer Erstlinientherapie.....	20
2.4.5	Der prognostische Stellenwert der Kinetik von CA 19-9, CEA, CRP und LDH unter palliativer Zweitlinientherapie.....	21
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>23</b>
3.1	Patienten.....	23
3.1.1	Übersicht.....	23

3.1.2	Lokalisation der Fernmetastasierung zu Beginn der palliativen Therapie .....	24
3.1.3	Therapien.....	26
3.1.4	Vorbehandlungen.....	27
3.1.5	Werte Verteilung des Tumormarkers CA 19-9 .....	28
3.1.6	Gesamtüberleben und Zeit bis zur Tumorprogression.....	30
<b>3.2</b>	<b>Prognostische Faktoren vor Beginn einer palliativen Therapie in Bezug auf Zeit bis zur Tumorprogression und Gesamtüberleben .....</b>	<b>31</b>
3.2.1	Univariate Analyse prognostischer Faktoren .....	31
3.2.2	Multivariate Analyse prognostischer Faktoren .....	41
<b>3.3</b>	<b>Prognostischer Stellenwert der CA 19-9 Kinetik unter Erstlinien-Chemotherapie mittels cut-off.....</b>	<b>47</b>
3.3.1	Prognostischer Stellenwert der CA 19-9 Kinetik zum Ende des 1. Zyklus (Tag 28±8).....	47
3.3.2	Prognostischer Stellenwert der CA 19-9 Kinetik zum Ende des 2. Zyklus (Tag 56±8).....	49
3.3.3	Prognostischer Stellenwert der CA 19-9 Kinetik innerhalb Zyklus 1+2 (Tag 20-64) .....	51
<b>3.4</b>	<b>Einführung eines Modells mit CA 19-9 als „time-varying Covariate“ in die Analyse der Tumormarker-Kinetik.....</b>	<b>56</b>
3.4.1	Einfluss des CA 19-9 als „time-varying Covariate“ in Bezug auf die Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) .....	56
3.4.2	Einfluss des CA 19-9 als „time-varying Covariate“ in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) 61	
<b>3.5</b>	<b>Der prognostische Stellenwert der Kinetik von CEA, LDH und CRP unter palliativer Erstlinien-Chemotherapie.....</b>	<b>63</b>
<b>3.6</b>	<b>Der prognostische Stellenwert der Kinetik von CA 19-9, CEA, CRP und LDH bei palliativer Zweitlinientherapie.....</b>	<b>67</b>
3.6.1	Übersicht der Patientencharakteristika bei palliativer Zweitlinientherapie.....	67
3.6.2	Prognostischer Stellenwert der Kinetik der Biomarker CA 19-9, CEA, CRP und LDH .....	71
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>74</b>
<b>4.1</b>	<b>Patientencharakteristika .....</b>	<b>74</b>
<b>4.2</b>	<b>Prognostische Faktoren zu Therapiebeginn.....</b>	<b>75</b>
<b>4.3</b>	<b>Prognostische Aussagekraft der CA 19-9 Kinetik bei palliativer Erstlinien-Chemotherapie .....</b>	<b>83</b>
<b>4.4</b>	<b>Prognostische Aussagekraft der Kinetik von CEA, CRP und LDH unter palliativer Erstlinien-Chemotherapie.....</b>	<b>92</b>

4.5 Die prognostische Aussagekraft von CA 19-9, CEA, CRP und LDH unter palliativer Zweitlinien-Chemotherapie.....	94
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	98
6 LITERATURVERZEICHNIS .....	102
7 DANKSAGUNG.....	115
8 LEBENSLAUF.....	117
9 ANHANG .....	121
9.1 TNM-Staging des Pankreaskarzinoms .....	121
9.2 Tumorstadien.....	122
9.3 Kriterien zur Beurteilung der Resektabilität.....	122
9.4 Karnofsky Performance Status (KPS) .....	124

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Von Fernmetastasierung betroffene Organe zu Beginn der palliativen Erstlinientherapie (Mehrfachnennungen möglich) .....	25
Abbildung 3-2: Übersicht über Erstlinientherapien der LMU-Patienten .....	26
Abbildung 3-3: Kaplan-Meier-Schätzer für OS in Bezug auf prätherapeutische CA 19-9 Messungen: .....	35
Abbildung 3-4: Kaplan-Meier-Schätzer für TTP in Bezug auf CA 19-9 Konzentrationen vor Therapiebeginn; cut-off 1000 U/ml.....	36
Abbildung 3-5: Kaplan-Meier-Schätzer des OS in Bezug auf CA 19-9 Konzentrationen vor Therapiebeginn, cut-off 1000 U/ml.....	37
Abbildung 3-6: Kaplan-Meier-Schätzer für TTP in Bezug auf LDH-Konzentrationen vor Therapiebeginn, cut-off 250 U/l.....	37
Abbildung 3-7: Kaplan-Meier-Schätzer für OS in Bezug auf LDH-Konzentrationen vor Therapiebeginn, cut-off 250 U/l.....	38
Abbildung 3-8: Kaplan-Meier-Schätzer für TTP in Bezug auf CRP-Konzentrationen vor Therapiebeginn, cut-off 1,0 mg.....	38
Abbildung 3-9: Kaplan-Meier-Schätzer des OS in Bezug auf CRP-Konzentrationen vor Therapiebeginn, cut-off 1,0 mg/dl .....	39
Abbildung 3-10: Kaplan-Meier-Schätzer für TTP in Bezug auf Konzentrationen des Gesamtbilirubins zu Therapiebeginn, cut-off 1,0 mg/dl.....	39
Abbildung 3-11: Kaplan-Meier-Schätzer des OS in Bezug auf Konzentrationen des Gesamtbilirubins zu Therapiebeginn, cut-off 1,0 mg/dl.....	40
Abbildung 3-12: Kaplan-Meier-Schätzer für TTP in Bezug auf CEA-Konzentrationen vor Therapiebeginn, cut-off 4,5 ng/ml .....	40
Abbildung 3-13: Kaplan-Meier-Schätzer für OS in Bezug auf CEA-Konzentrationen vor Therapiebeginn; cut-off 4,5 ng/ml.....	41
Abbildung 3-14: Kaplan-Meier-Schätzer des OS in Bezug auf Gruppenbildung nach CA 19-9 Rückgang um 25%.....	53

Abbildung 3-15: Kaplan-Meier-Schätzer für TTP in Bezug auf Gruppenbildung nach CA 19-9 Rückgang um 25% .....	55
Abbildung 3-16: Serielle CA 19-9 Messungen ( $\log [CA\ 19-9]$ ) und zugehöriger Verlauf des Risikos für Progress für drei exemplarische Patienten für den Endpunkt TTP .....	58
Abbildung 3-17: Darstellung des individuellen Risikos für Tumorprogression in Abhängigkeit von Terzilen des prätherapeutischen CA 19-9.....	60
Abbildung 3-18: Übersicht über die Zweitlinientherapien der LMU-Patienten.....	69



## **Tabellenübersicht**

Tabelle 3-1: Übersicht der Patientencharakteristika bei Beginn der Erstlinientherapie .....	23
Tabelle 3-2: Behandlungen vor Eintritt in das palliative Erkrankungsstadium .....	27
Tabelle 3-3: Verteilung von CA 19-9 und Gesamtbilirubin in den einzelnen Gruppen vor Beginn der Erstlinientherapie.....	29
Tabelle 3-4: OS und TTP ab Therapiebeginn (in Monaten).....	30
Tabelle 3-5: Univariate Analyse prognostischer Faktoren zu Therapiebeginn in Bezug auf TTP.....	31
Tabelle 3-6: Univariate Analyse prognostischer Faktoren bei Therapiebeginn in Bezug auf OS.....	33
Tabelle 3-7: Multivariate Analyse prognostischer Faktoren bei Therapiebeginn in Bezug auf TTP mit allen Parametern.....	42
Tabelle 3-8: Multivariate Analyse der Laborparameter unter Einbeziehung der klinischen Faktoren Tumorstadium, KPS und Grading in getrennten Modellen in Bezug auf TTP.....	43
Tabelle 3-9: Multivariate Analyse prognostischer Faktoren bei Therapiebeginn in Bezug auf OS mit allen Parametern.....	44
Tabelle 3-10: Multivariate Analyse der Laborparameter unter Einbeziehung der klinischen Faktoren Tumorstadium, KPS und Grading in getrennten Modellen in Bezug auf OS.....	45
Tabelle 3-11: CA 19-9 Kinetik zum Ende des 1. Zyklus (Tag 28±8) .....	47
Tabelle 3-12: CA 19-9 Kinetik zum Ende des 2. Zyklus (Tag 56±8) .....	49
Tabelle 3-13: CA 19-9 Kinetik innerhalb Zyklus 1+2 (Tag 20-64).....	51
Tabelle 3-14: Multivariate Analyse eines CA 19-9 Rückgangs um 25% unter Chemotherapie innerhalb Zyklus 1+ 2 (Tag 20-64) in Bezug auf OS.....	52
Tabelle 3-15: Multivariate Analyse eines CA 19-9 Rückgangs um 25% unter Chemotherapie innerhalb Zyklus 1+2 (Tag 20-64) in Bezug auf TTP .....	54

Tabelle 3-16: Einfluss des CA 19-9 (log [CA 19-9]) als „time-varying Covariate“ auf TTP in uni- und multivariater Cox Regressionsanalyse.....	56
Tabelle 3-17: Einfluss des CA 19-9 (log [CA 19-9]) als "time-varying Covariate" auf das OS in uni- und multivariater Cox Regressionsanalyse .....	62
Tabelle 3-18: CEA-Kinetik unter Chemotherapie .....	64
Tabelle 3-19: CRP-Kinetik unter Chemotherapie, Zyklus 1+2 (Tag 20-64) .....	65
Tabelle 3-20: Multivariate Analyse der CRP Kinetik unter Erstlinientherapie mit dem Endpunkt OS .....	66
Tabelle 3-21: LDH-Kinetik unter Chemotherapie, Zyklus 1+2 (Tag 20-64) .....	67
Tabelle 3-22: Übersicht über die Patientencharakteristika bei Beginn der palliativen Zweitlinientherapie .....	68
Tabelle 3-23: Effektivitätsparameter für die palliative Zweitlinientherapie .....	70
Tabelle 3-24: Mediane Werte der Biomarker vor Beginn der palliativen Erst- bzw. Zweitlinientherapie .....	71
Tabelle 3-25: Univariate Analyse der prognostischen Aussagekraft von CA 19-9, CEA, CRP und LDH unter palliativer Zweitlinientherapie .....	72
Tabelle 3-26: Multivariate Analyse der Kinetik von CA 19-9, CEA und CRP unter palliativer Zweitlinientherapie .....	73
Tabelle 4-1: Studien zur Evaluation von prognostischen Faktoren des nicht resektablen oder metastasierten Pankreaskarzinoms mit den Endpunkten DFS oder PFS.....	75
Tabelle 4-2: Studien zur Evaluation von prognostischen Faktoren des nicht resektablen oder metastasierten Pankreaskarzinoms mit dem Endpunkt OS....	76
Tabelle 4-3: Übersicht über ausgewählte Studien zum prognostischen Stellenwert der CA 19-9 Kinetik unter Chemotherapie mit dem Endpunkt TTP.....	84
Tabelle 4-4: Übersicht über ausgewählte Studien zum prognostischen Stellenwert der CA 19-9 Kinetik unter Chemotherapie mit dem Endpunkt OS .....	85

## **ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best supportive care
CA 19-9	Carbohydrat-Antigen 19-9
CEA	Carcino-Embryonales Antigen
CRP	C-Reaktives Protein
DFS	Disease free Survival (Krankheitsfreies Intervall)
ECLIA	Elektro-Chemo-Lumineszenz-Assay (ECLIA)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
KPS	Karnofsky-Performance Status
LDH	Laktat-Dehydrogenase
Log	(natürlicher) Logarithmus
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression free Survival (Progressionsfreies Intervall)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SAA	Serum-Amyloid A
TTP	Time-to Progression (Zeit bis zur Tumor- progression)
VEGF	Vascular-Endothelial Growth Factor

5-FU

5-Fluorouracil

95% CI

95% Konfidenzintervall

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 DAS PANKREASKARZINOM

Jährlich werden in Deutschland ca. 12900 neue Fälle von Pankreaskarzinomen diagnostiziert, etwa die gleiche Zahl an Personen verstirbt pro Jahr an der Erkrankung. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose beträgt das mittlere Alter bei Männern 69, bei Frauen 76 Jahre. Bei beiden Geschlechtern ist das Pankreaskarzinom die vierthäufigste Krebstodesursache (*Batzler et al. 2008*). Die Fünf-Jahres Überlebensrate beträgt zur Zeit ca. 5% und zählt damit zu einer der niedrigsten unter allen Krebsarten (*Jemal et al. 2009*).

Bei der histologischen Untersuchung findet man in mehr als 75% der Fälle ein vom Gangepithel des exokrinen Pankreas ausgehendes, sog. duktales Adenokarzinom verschiedener Differenzierungsgrade (*Chen et al. 1985*).

Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms bleibt letztendlich ungeklärt. Zu den sicheren Risikofaktoren zählen das Zigarettenrauchen sowie eine positive Familienanamnese. Häufig werden auch Diabetes mellitus und eine chronische Pankreatitis genannt. Zahlreiche weitere Faktoren wie eine an rotem Fleisch und tierischem Fett reiche Ernährung, hoher Body-Mass-Index (BMI) sowie ein protektiver Effekt von Acetylsalicylsäure und Statinen werden diskutiert (*Hart et al. 2008*). Auf molekulargenetischer Ebene finden sich beim Pankreaskarzinom Veränderungen in durchschnittlich 63 verschiedenen Genen, meist in Form von Punktmutationen (*Jones et al. 2008*).

Die Behandlung des Pankreaskarzinoms richtet sich nach dem Stadium der Tumorausbreitung. Die Stadieneinteilung erfolgt nach der TNM- bzw. UICC-Klassifikation (siehe Anhang).

Die chirurgische Resektion ist die einzige therapeutische Maßnahme mit potentiellen Heilungschancen für die Betroffenen (*Loos et al. 2008*). Allerdings kommen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, die aufgrund spät auftretender klinischer Symptomatik

meist erst bei bereits weit fortgeschrittenen bzw. fernmetastasierten Karzinomen gestellt wird, nur ca. 10%-15% der Erkrankten für eine Operation in kurativer Intention in Frage (*Sener et al. 1999*). Zusätzlich hängt der Anteil an Patienten, die einer Resektion unterzogen werden, neben mehreren anderen Faktoren wesentlich von der Erfahrung und der Fallzahl der jeweiligen Institution ab (*Bilimoria et al. 2007*).

Oftmals kann die Resektabilität der Tumoren erst im Rahmen einer explorativen Laparatomie festgestellt werden. Eine Übersicht über Kriterien für eine Resektion findet sich im Anhang. Zu den chirurgischen Standardverfahren zählen die klassische partielle Duodenopankreatektomie (=Whipple-Operation) sowie die pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie bei Karzinomen des Pankreaskopfes und die distale Pankreatektomie (=Linksresektion) bei Tumoren im Bereich des Pankreaskörpers und -schwanzes. Trotz operativer Tumorentfernung liegt die fünf-Jahres Überlebensrate nur bei etwa 5%-20% (*Bahra et al. 2008; Glanemann et al. 2008; Nakeeb et al. 2004*). Eine statistisch signifikante Verlängerung des erkrankungsfreien Intervalls bei adjuvanter Chemotherapie mit Gemcitabin konnte in einer prospektiven, randomisierten klinischen Studie nachgewiesen werden (*Oettle et al. 2007*). Die endgültigen Daten wiesen auf ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben für die adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin vs. Beobachtung (22,8 vs. 20,2 Monate,  $p=0,005$ ) hin (*Neuhaus et al. 2008*).

In der palliativen Behandlung des Pankreaskarzinoms mit Erstlinien-Chemotherapie wird seit 1997 das Pyrimidinanalogon Gemcitabin als eine der Standardsubstanzen verwendet. In einer randomisierten, klinischen Studie konnte eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) und Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes (clinical benefit) gegenüber dem bis zum damaligen Zeitpunkt standardmäßig verwendeten 5-Fluorouracil (5-FU) beschrieben werden (*Burriss et al. 1997*). Das mediane Gesamtüberleben unter Gemcitabin-Monotherapie wird in der Literatur zwischen 4,9 und 7,2 Monaten angegeben (*Burriss et al. 1997; Heinemann 2002; Hochster et al. 2006*). Seither wurde in zahlreichen klinischen Studien versucht, durch Kombination von weiteren Substanzen zu Gemcitabin das Gesamtüberleben zu verbessern. Bis zum jetzigen Zeitpunkt konnte jedoch lediglich die Kombination von

Gemcitabin mit dem oralen Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib einen signifikanten Unterschied gegenüber der Monotherapie mit Gemcitabin nachweisen (*Moore et al. 2007*).

In einer Metaanalyse wurde neben der parallelen Anwendung von Fluoropyrimidinen, insbesondere Capecitabin, auch die Zugabe von Platinanaloga wie Cisplatin und Oxaliplatin zu Gemcitabin als überlebensverlängernd beschrieben (*Heinemann et al. 2008*).

Eine aktuelle randomisierte klinische Phase-III Studie bestätigte zwar die statistisch signifikante Überlegenheit der Zugabe von Capecitabin zu Gemcitabin bezüglich objektiver Ansprechrate und progressionsfreiem Überleben, hinsichtlich des OS zeigte sich lediglich ein Trend zu verbessertem Überleben (*Cunningham et al. 2009*).

Das oral verabreichbare Capecitabin zeigte auch als Monotherapeutikum in einer Phase II-Studie zur Erstlinien-Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinoms Wirksamkeit in Bezug auf das objektive Tumoransprechen und die Verbesserung klinischer, tumorassoziierter Symptome (*Cartwright et al. 2002*).

Einen möglichen neuen Standard für die Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms bei jüngeren Patienten unter 75 Jahren und ohne wesentliche Begleiterkrankungen stellt das FOLFIRINOX-Schema, eine Kombination bestehend aus 5-FU/Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin dar. Die Daten hierfür gehen zurück auf eine multizentrische, französische Phase III-Studie (Prodige 4 – ACCORD 11-Studie), wobei die Arme Gemcitabin vs. FOLFIRINOX getestet wurden. Unter der Therapie mit FOLFIRINOX zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Ansprechrate (31,6% vs. 9,4%), des medianen PFS (6,4 vs. 3,3 Monate) und des medianen OS (11,1 vs. 6,8 Monate). Allerdings kam es zu signifikant höheren Toxizitäten, insbesondere febriler Neutropenie, im FOLFIRINOX-Arm (*Conroy et al. 2011*).

Beim inoperablen, lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom wurde die Rolle einer Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie mit Gemcitabin in

klinischen Studien unterschiedlich bewertet (*Chauffert et al. 2008; Loehrer et al. 2008*). Nach den Leitlinien der NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ist derzeit eine Radiochemotherapie nur als Konsolidierungstherapie nach einer initialen Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie oder mit FOLFIRINOX, Gemcitabin, einer Gemcitabin-basierten Kombinations-Chemotherapie oder Capecitabin indiziert und nur dann durchzuführen, wenn unter der Chemotherapie keine Fernmetastasen aufgetreten sind (*NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, V.2.2011*).

Nach Versagen der Erstlinientherapie wird für Patienten mit gutem Allgemeinzustand eine Weiterbehandlung mit einer Zweitlinien-Chemotherapie, sog. „salvage-therapy“ derzeit diskutiert. Dabei wurden die Gabe von Capecitabin (*Cartwright et al. 2002*) oder Capecitabin/Oxaliplatin (*Xiong et al. 2008*) als mögliche Optionen beschrieben.

Die CONKO-003 Studie zeigte ein signifikant verlängertes progressionsfreies Intervall und verbessertes Gesamtüberleben für die Kombination von Oxaliplatin und 5-FU/Leukovorin (OFF-Schema) gegenüber alleinigem 5-FU/Leukovorin (*Pelzer et al. 2008*). Damit ist mit dem OFF-Schema ein möglicher Standard für eine palliative Zweitlinientherapie etabliert.

## **1.2 DER TUMORMARKER CA 19-9**

Der Tumormarker CA 19-9 ist ein einfach und zeitnah zu bestimmender Parameter in der Behandlung von am Pankreaskarzinom erkrankten Patienten. Die Bildgebung mittels radiologischer Verfahren ist nach wie vor der Goldstandard, insbesondere zur Diagnosestellung, zur Nachsorge und zur Evaluation des Therapieerfolgs. Jedoch ist sie auf Grund eines vom Tumor selbst ausgelösten Phänomens, der sog. „desmoplastischen Stromareaktion“ (*Brambs et al. 1993*), mit Unsicherheiten verbunden. In Anlehnung an aktuelle Untersuchungen bei anderen Tumorentitäten wie dem Ovarialkarzinom oder dem Hodenkarzinom (*Rustin et al. 2009; Olofsson et*



al. 2009) ist es daher sinnvoll und wichtig, präzise Erkenntnisse über die Wertigkeit von Tumormarkern beim Pankreaskarzinom zu gewinnen.

Das Carbohydrat-Antigen 19-9 (CA 19-9) wurde erstmals 1979 von Koprowski und Kollegen beschrieben. Definiert wurde es durch einen monoklonalen Antikörper (1116 NS 19-9). Dieser wurde mit einer Zelllinie des menschlichen Kolon-Karzinoms immunisiert und sodann in Hybridom-Zellen in der Milz von Mäusen produziert (Koprowski et al. 1979; Koprowski et al. 1981). CA 19-9 ist gleichzeitig das sialysierte Lewis (Le)<sup>a</sup> Blutgruppenantigen. Personen, denen eine Glykosyltransferase fehlt (Le<sup>a-b-</sup>) können kein CA 19-9 synthetisieren (Tempero et al. 1987).

Nach wie vor ist das CA 19-9 der am häufigsten eingesetzte Tumormarker beim Pankreaskarzinom (Duffy et al. 2010). Bei Diagnosestellung wurde für erhöhte CA 19-9 Werte in einer Übersichtsarbeit mit 2282 Patienten eine Sensitivität von 79% (70% - 90%) und eine Spezifität von 82% (68 - 91%) beschrieben und somit sollte der Tumormarker nach Ansicht der Autoren in die Algorithmen zum Management des Pankreaskarzinoms aufgenommen werden (Goonetilleke et al. 2007).

In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass präoperative CA 19-9 Werte mit dem Tumorstadium korrelieren. Des Weiteren zeigten ein CA 19-9 Rückgang nach Operation sowie postoperative CA 19-9 Werte  $\leq 200$  U/ml eine unabhängige prognostische Aussagekraft für das Überleben (Ferrone et al. 2006).

Der prognostische Stellenwert postoperativer CA 19-9 Werte wurde kürzlich in einer großen randomisierten Studie zur adjuvanten Radiochemotherapie an 385 Patienten untersucht: Werte  $\leq 180$  U/ml bzw.  $\leq 90$  U/ml sowie das CA 19-9 als kontinuierliche, d.h. nicht nach Grenzwert bzw. cut-off kategorisierte Variable erwiesen sich als unabhängige Prognosefaktoren (Berger et al. 2008).

Der prognostische Stellenwert der CA 19-9 Kinetik unter palliativer Chemotherapie stellte sich in zwei aktuellen Studien als widersprüchlich heraus:

Hess et al. konnten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben für einen CA 19-9 Rückgang um 25% bzw. 50% nach zwei Monaten oder zu jedem Zeitpunkt (Nadir) unter Chemotherapie feststellen (Hess et al. 2008) – dagegen zeigte eine italienische Arbeitsgruppe um Reni signifikante Unterschiede im

OS für Gruppen eines Abfalls um <50%, 50%-89% bzw. >89% (*Reni et al. 2009*). Einigkeit bestand dagegen bezüglich der prognostischen Aussagekraft von prätherapeutischen, sog. „Baseline“ CA 19-9 Werten.

In der S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften) ist die Bestimmung des CA 19-9 zur Beurteilung des Therapieansprechens unter einer palliativen Chemotherapie nicht empfohlen. Ebenso sollte der Tumormarker bei der Entscheidung für oder gegen eine palliative Chemotherapie keinen Einfluss haben. Demgegenüber sollte bei Nachweis einer malignomverdächtigen Raumforderung im Pankreas eine CA 19-9 Bestimmung erfolgen. Bei potentieller Resektabilität und hohem CA 19-9-Wert wird eine Laparoskopie zum Ausschluss einer peritonealen Tumorausssaat empfohlen (Empfehlungsgrad C) (*Adler et al. 2007*).

In den Leitlinien der NCCN besitzt die Messung des CA 19-9 in der palliativen Situation ebenfalls keinen Stellenwert. In Anlehnung an die oben zitierte Arbeit von *Berger et al.* wird die Bestimmung postoperativ vor Einleitung einer adjuvanten Therapie empfohlen (*NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, V.2.2011*).

### **1.3 ZIELSETZUNG DER ARBEIT**

In der vorliegenden Arbeit wird in einem ersten Schritt die prognostische Relevanz von CA 19-9 vor Therapiebeginn (Baseline) überprüft.

Anschließend wird die klinische Bedeutung der CA 19-9 Kinetik während der Therapie evaluiert.

Eine Definition der möglichen Störfaktoren für die CA 19-9 Analyse wird im Folgenden anhand der Durchführung von Subgruppenanalysen vorgenommen.

Neben dem Tumormarker CA 19-9 wird die prognostische Wertigkeit weiterer klinischer und laborchemischer Faktoren in uni- und multivariaten Analysen überprüft.

Neben den konventionellen statistischen Verfahren mit der Festlegung von cut-offs und der anschließenden Analyse mittels Kaplan-Meier-Schätzer und log-Rank Test bzw. Cox'scher Regressionsanalyse ist es eine zentrale Aufgabe dieser Arbeit, anhand von innovativen statistischen Methoden den prognostischen und prädiktiven Stellenwert des Tumormarkers CA 19-9 unabhängig von festgesetzten Grenzwerten zu evaluieren.

Abschließend erfolgt die Untersuchung der prognostischen Relevanz des CA 19-9 und weiterer Faktoren für die palliative Zweitlinien-Chemotherapie.

## 2 PATIENTEN UND METHODEN

### 2.1 PATIENTEN

Für die Aufnahme in die Analyse musste bei allen Patienten die Diagnose eines exokrinen Pankreaskarzinoms mittels Biopsie und histologischer Untersuchung gesichert sein. Der klinische Verlauf wurde retrospektiv nur bei denjenigen Patienten weiter verfolgt, deren Erkrankung fortgeschritten und inoperabel war und die im palliativen Erkrankungsstadium mit systemischer Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie behandelt wurden. Als fortgeschritten und inoperabel wurden folgende Tumorstadien angesehen (zu den Kriterien für die Resektabilität des Pankreaskarzinoms siehe auch Anhang 9.3):

- lokal fortgeschritten: es sind noch keine Fernmetastasen vorhanden, jedoch kann der Tumor aufgrund seines lokal ausgedehnten Wachstums nicht mehr operativ in kurativer Intention entfernt werden.
- primär metastasiert: bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind Fernmetastasen bildgebend oder histologisch gesichert nachweisbar.
- initial operable Patienten nach einem Tumorrezidiv: Der Einschluss von Patienten mit Tumorrezidiv in dieselbe Kategorie wie primär metastasierte bzw. lokal fortgeschrittene Patienten in klinische Studien ist nach aktueller Datenlage gerechtfertigt (*Hashimoto et al. 2009*).

Zusammengefasst kamen folgende Ein- und Ausschlusskriterien zur Anwendung:

**Einschlusskriterien:**

- histologisch gesicherte Diagnose eines zum Zeitpunkt des Therapiebeginns inoperablen Pankreaskarzinoms
- Behandlung mit palliativer Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie
- klinisch messbare Tumorerkrankung, beurteilbar nach den RECIST-Kriterien für die Evaluation des Tumoransprechens auf eine Therapie durch bildgebende/radiologische Verfahren

**Ausschlusskriterien:**

- endokrine Tumoren des Pankreas
- Zweit- und Doppelkarzinome
- fehlende prätherapeutische CA 19-9 Messung
- Vorbehandlung des Pankreaskarzinoms mit palliativer Chemotherapie oder Radiochemotherapie vor dem Beobachtungszeitraum dieser Arbeit
- mehr als drei verschiedene adjuvante bzw. neoadjuvante Chemotherapien bzw. Radiochemotherapien vor Eintritt in das inoperative, palliative Erkrankungsstadium

Die Suche nach geeigneten Patienten erfolgte retrospektiv und in folgenden Datenquellen:

Die erste Gruppe von Patienten erhielt zwischen Juli 2002 und Juni 2008 eine Erstlinien-Chemotherapie oder Radio-Chemotherapie in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III bzw. Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum der Universität München, Großhadern. Diese Gruppe wird im Folgenden als „LMU-Patienten“ bezeichnet. Der klinische Verlauf dieser Patienten wurde retrospektiv anhand der Akten der beiden oben genannten Kliniken und des Zentralarchivs des Klinikums Großhadern verfolgt. Es wurden lediglich nicht

personenbezogene Daten erhoben bzw. die eingeschlossenen Patienten wurden durch Vergabe von fortlaufenden Nummern pseudonymisiert. Die Beobachtung der Patienten aus Großhadern erfolgte bis zum Stichtag 15.10.2008.

Des Weiteren standen die Datensätze von zwei multizentrischen prospektiven Phase II-Studien zu verschiedenen Kombinations-Chemotherapien zur Verfügung, bei denen das Tumorantigen CA 19-9 als sekundärer Studienendpunkt miterfasst wurde.

„Capecitabin und Oxaliplatin vs. Capecitabin und Gemcitabin vs. Gemcitabin und Oxaliplatin: Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten Phase II-Studie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom“, (im Folgenden als „RO-96 Studie“ bezeichnet). In dieser Studie fand bei insgesamt 190 Patienten ein Vergleich der drei o.g. Therapiearme statt. Es ergaben sich vergleichbare Wirksamkeiten ohne signifikante Unterschiede bezüglich des progressionsfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens (*Boeck et al. 2008*).

„Cetuximab plus Gemcitabin/Oxaliplatin (GEMOX CET) in der Erstlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms: eine multizentrische Studie der Phase II.“ (im Folgenden als „GEMOX CET-Studie“ bezeichnet). Hierbei wurde der monoklonale Antikörper Cetuximab, der gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) gerichtet ist, gemeinsam mit Gemcitabin und Cisplatin verabreicht. Es zeigte sich eine gute Verträglichkeit des Schemas, jedoch kein Einfluss auf die Ansprechrate oder das Gesamtüberleben durch die Hinzunahme des Antikörpers (*Kullmann et al. 2009*).

Bei allen Patienten wurden folgende klinischen Merkmale erfasst: Geschlecht, Größe, Gewicht, Karnofsky-Performance-Status (KPS) (siehe Anhang) bei Therapiebeginn, Datum der Erstdiagnose und jeweiliges Erkrankungsstadium, Tumorlokalisation, histologischer Tumortyp, histologisches Grading, Tumorbeurteilung nach TNM-Klassifikation (siehe Anhang), Vorliegen und Lokalisation von Fernmetastasen, verschiedene Laborparameter vor Therapiebeginn (CRP, Hämoglobin (Hb), LDH, Gesamtbilirubin, CEA) Datum und Resektionsgrad einer Operation in kurativer Intention, Art, Therapiedauer und Zyklenanzahl der jeweiligen neoadjuvanten,

adjuvanten bzw. palliativen Therapien bis zur Drittlinientherapie, Datum eines Rezidivs, Angabe der Lokalisation eines Rezidivs sowie Todesdatum.

Darüber hinaus wurden alle vorliegenden Messungen des Tumormarkers CA 19-9, serielle Messungen von CEA, CRP und LDH unter Erst- und Zweitlinientherapie sowie die Tumorevaluierung (Staging) nach bildgebenden Kriterien (Ultraschall, Computertomographie, Magnet-Resonanz-Tomographie) dokumentiert. Die Messung der Tumormarker CA 19-9 und CEA erfolgte in regelmäßigen Abständen etwa alle drei bis vier Wochen.

## **2.2 BESTIMMUNG DES TUMORMARKERS CA 19-9**

Zur quantitativen CA 19-9 Bestimmung wurden im Rahmen der multizentrischen klinischen Studien verschiedene im Handel befindliche Testkits verwendet. Die Messung des Tumormarkers der LMU-Patienten erfolgte am Institut für klinische Chemie ausschließlich mittels eines einheitlichen Assays (Elecsys®, Roche). Auch bei einem Teil der in der GEMOX CET-Studie behandelten Patienten fand dieses Verfahren Anwendung. Exemplarisch soll die Methode der CA 19-9-Bestimmung daher anhand des Elecsys®-Kits erläutert werden.

Das Testkit Elecsys® ist ein immunologischer in vitro Test zur quantitativen Bestimmung von CA 19-9 in Humanserum und Plasma.

Es handelt sich dabei um einen Elektro-Chemo-Lumineszenz Immuno Assay (ECLIA) zur Durchführung an den Roche Immunoassay Analyseautomaten Elecsys 1010/2010 und MODULAR ANALYTICS E 170 (Elecsys Modul).

Zur Messung des CA 19-9 im Serum wird der monoklonale Antikörper 1116-NS-19-9 verwendet.

Testprinzip:

Der Test folgt dem sog. „Sandwichprinzip“ und dauert insgesamt ca. 18 Minuten.

Erste Inkubation: 10 µl Probe, ein biotinylierter monoklonaler CA 19-9 spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex<sup>a</sup> markierter monoklonaler CA 19-9 spezifischer Antikörper bilden einen Sandwich-Komplex.

Zweite Inkubation: Es werden mit Streptavidin beschichtete Mikropartikel zugegeben. Über Biotin-Streptavidin Wechselwirkungen wird der zuvor entstandene Sandwich-Komplex an die Festphase gebunden.

Nachdem das Reaktionsgemisch in eine Messzelle überführt wurde, werden die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche einer Elektrode fixiert. Danach werden mit einer ProCell Spüllösung die ungebundenen Substanzen entfernt. Die Chemilumineszenzemission wird durch eine angelegte Spannung induziert und mit dem Photomultiplier gemessen.

Die Ergebnismessung erfolgt anhand einer Kalibrationskurve. Diese wird durch eine Zweipunkt-Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Barcode-Masterkurve gerätespezifisch generiert (*Roche Diagnostics 2005*).

Die Bestimmung des Tumorantigens CA 19-9 erfolgte aus Serumproben vor Therapiebeginn (in einem Zeitraum von 30 Tagen vor bis maximal 1 Tag nach erstmaliger Verabreichung einer Chemo bzw. Radiochemotherapie), sowie anschließend in regelmäßigen Abständen. Vier Zentren der GEMOX CET-Studie verwendeten ebenfalls das Test-Kit Elecsys®, Roche. Die Bestimmungsmethoden der Tumormarkerwerte der übrigen Patienten aus den beiden Studien sind nicht bekannt, es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Proben des jeweiligen Patienten jeweils im gleichen Labor und mit jeweils einheitlicher Methode gemessen wurden. Um Patienten mit fehlendem Lewis-Antigen ( $Le^{a-b-}$ ) aus den Analysen zum prognostischen Stellenwert des CA 19-9 auszuschließen, fanden nur Werte oberhalb von 5,2 U/ml (entspricht 2x untere Nachweisgrenze für den Elecsys®-Assay) vor Therapiebeginn Betrachtung.

### **2.3 STATISTISCHE DATENAUSWERTUNG**

Die Auswertung der deskriptiven Statistiken und der Überlebenszeitanalysen erfolgte mit dem Programm SPSS 16.0. Die Erstellung der Grafiken wurde mit SPSS 16.0 bzw. Microsoft Excel, Version 2003, durchgeführt.



### 2.3.1 GESAMTÜBERLEBEN UND ZEIT BIS ZUR TUMORPROGRESSION

Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) wurde vom Beginn der palliativen Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie bis zum Todesdatum berechnet. War ein Patient zum jeweiligen Stichtag noch am Leben oder war das genaue Todesdatum nicht bekannt, wurde der Zeitraum bis zum Stichtag bzw. der letzten Beobachtung ermittelt und die Angabe zensiert.

Für die Berechnung der Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) musste ein Fortschreiten der Tumorerkrankung mit bildgebenden Verfahren festgestellt und nach den RECIST-Kriterien (*Eisenhauer et al. 2009*) als „progressive disease, PD“ gewertet sein. Fehlte diese Angabe vor Beendigung der Erstlinientherapie, so wurde das Ende der Erstlinientherapie bzw. der Beginn einer Zweitlinientherapie als Endpunkt betrachtet und die Zeitspanne entsprechend zensiert. Wurde wegen Unverträglichkeit eine Komponente einer Kombinationschemotherapie weggelassen, konnte die fortgeführte Monotherapie weiterhin als Erstlinienbehandlung angesehen werden.

Für die Schätzung der Mediane von TTP und OS mit zensierten Ereignissen wurde die Methode nach Kaplan und Meier angewandt. (*Kaplan et al. 1958*)

### 2.3.2 REGRESSIONSANALYSE NACH COX

Die Regressionsanalyse nach Cox (*Cox 1972*), auch als proportionales Hazard Modell bezeichnet, ermöglicht die Abschätzung des unmittelbaren Risikos (=Hazard Ratio, HR) für eine Person im Hinblick auf ein bestimmtes Ereignis (z.B. Progress oder Tod) in Abhängigkeit einer oder mehrerer Einflussgrößen. Als Zielvariablen werden, ähnlich des Kaplan-Meier-Schätzers, zensierte Überlebenszeiten (TTP oder OS) verwendet.

Es ist also möglich, den Effekt einer Einflussgröße auf das interessierende Ereignis (Progress oder Tod), adjustiert für die anderen Faktoren des Regressionsmodells, zu überprüfen.

Im Mittelpunkt der Cox-Regression steht die Hazard Ratio (HR), also das vereinfacht ausgedrückt unmittelbare Risiko für das Eintreten eines Ereignisses (z.B. Tod). Im einfachsten Fall bezieht sich die HR auf binäre Merkmalsausprägungen, z.B. Tumorstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert) oder kategorisierte Variablen (z.B. Alter  $>/<$  Median) (Ziegler *et al.* 2004). Eine HR von 1,50 bedeutet in diesem Beispiel, dass Patienten mit metastasierten Karzinomen ein um 50% erhöhtes Risiko im Hinblick auf den Endpunkt der Analyse (Progress oder Tod) haben. HRs  $< 1$  sprechen dagegen für eine Verminderung des Risikos. In dieser Arbeit wurde bei binären Merkmalen oder Kategorien jeweils die letztgenannte Einflussgröße als Referenzkategorie verwendet. Eine HR von 1,50 im obigen Beispiel bezieht sich also auf die Metastasierung, während für lokal fortgeschrittene Karzinome die HR 1,00 beträgt.

Bei kontinuierlichen Variablen gibt die HR die Erhöhung bzw. Verminderung des Risikos im Vergleich zu um eine Einheit niedrigeren Werten an.

Für kontinuierliche Variablen (insbesondere Laborparameter) wurde neben dem Zusammenfassen in Kategorien auch der natürliche Logarithmus (Log) der Werte verwendet. Auch hier drückt die HR das Risiko für einen bestimmten Patienten im Gegensatz zu einer weiteren Person aus, deren Werte um eine logarithmische Einheit darunter liegen.

Im multivariaten Cox Modell wurden mit der Methode „Rückwärts schrittweise (Likelihood-Quotient)“ nacheinander die nicht-signifikanten Variablen mit p-Werten  $< 0,10$  aus den Modellberechnungen entfernt, bis schließlich nur noch signifikante Einflussfaktoren oder zumindest Parameter mit  $p < 0,10$  im Modell verblieben (Bühl 2008). In einigen Fällen wurde auch die Adjustierung der interessierenden Einflussgröße durch alle potentiellen prognostischen Faktoren, unabhängig von Signifikanzen, durchgeführt.

Gemeinsam mit der HR wurde das jeweilige 95% Konfidenzintervall (95% CI) angegeben. Das Konfidenzintervall gibt den Bereich an, in der die tatsächliche HR mit 95%iger Wahrscheinlichkeit liegt (Ziegler *et al.* 2004).

### 2.3.3 EINFÜHRUNG VON „TIME-VARYING COVARIATES“ IN UNI- UND MULTIVARIATE COX REGRESSIONSANALYSEN

Das Prinzip der Regressionsanalyse nach Cox wurde in Abschnitt 2.3.2 beschrieben. Das klassische Cox-Modell beruht auf der Annahme, dass der Effekt einer bestimmten Einflussgröße auf das interessierende Ereignis, ausgedrückt durch die HR, über die Zeit konstant ist. Diese Annahme der Proportionalität ist jedoch gleichzeitig eine Schwäche der Cox Regression, da bei sich über die Zeit ändernden Kovariaten, wie z.B. dem Tumormarker CA 19-9, der Einfluss einer einzelnen Messung, z.B. vor Therapiebeginn, als über die Zeit konstant angenommen wird, unabhängig von nachfolgendem Anstieg oder Rückgang (*Ziegler et al. 2004*).

Mit der Einführung des CA 19-9 als „time-varying Covariate“, also über die Zeit variierende Kovariate, wurde versucht, die Aussagekraft mehrerer serieller Tumormarkermessungen im Hinblick auf das Eintreten von Progress oder Tod zu überprüfen.

Dieser Ansatz erlaubt es, den Effekt der jeweils aktuellsten Messung zu jedem Zeitpunkt unter Chemotherapie auf das interessierende Ereignis (TTP oder OS) abzuschätzen. Da die Annahme der Proportionalität bei der Verwendung von „time-varying covariates“ nicht mehr gegeben ist, ist auch das entsprechende Cox-Modell nicht mehr als proportionales Hazard-Modell anzusehen (*Collett 2003*).

Die statistischen Formeln für die Abschätzung der Überlebenskurven lauten wie folgt:

$x_i$  beschreibt die Baseline-Covariaten für einen Patienten  $i$ ;

$\mu_i$  beschreibt die eindimensionale Tumormarker-Messung des Patienten  $i$  zur Zeit  $t$ ;

die Tumormarker-Information über die Zeit wird durch eine Zurechnungs-Formel für alle Zeitpunkte auf einige diskrete Messungen gewonnen;

die Regressionskoeffizienten der Cox-Regression für die Baseline-Covariaten sind durch den Vektor  $\beta$  gegeben, während der Koeffizient für den Effekt des Tumormarkers durch den Faktor  $\gamma$  berücksichtigt wird;

die jeweilige, augenblickliche HR zum Zeitpunkt  $s$  während des Beobachtungszeitraums ergibt sich für den Patienten  $i$  somit durch die Formel

$$\lambda_{[s x_i, \mu_i(s)]} = \lambda_0(s) \cdot \exp\{\beta \cdot x_i + \gamma \cdot \mu_i(s)\}$$

Der kumulative Hazard für einen Patient  $i$  ist gegeben durch:

$$\begin{aligned} \Lambda[t \mid x_i, \{\mu_i(s), s \in [0, t]\}] &= \int_0^t \lambda_0(s) \cdot \exp\{\beta \cdot x_i + \gamma \cdot \mu_i(s)\} ds \\ &= \exp\{\beta \cdot x_i\} \cdot \int_0^t \lambda_0(s) \cdot \exp\{\gamma \cdot \mu_i(s)\} ds \\ &= \exp\{\beta \cdot x_i\} \cdot \int_0^t \lambda_0(s) \cdot m_i(s)^\gamma ds \end{aligned}$$

wobei  $m_i(s) = \exp\{\mu_i(s)\}$ .

Hieraus ergibt sich für die individuelle Überlebensfunktion des Patienten  $i$ :

$$S(t \mid x_i, \{\mu_i(s), s \in [0, t]\}) = \exp[-\exp\{\beta \cdot x_i\} \cdot \int_0^t \lambda_0(s)^\gamma ds]$$

## 2.4 STUDIENDESIGN

### 2.4.1 UNI- UND MULTIVARIATE ANALYSEN ZUR ERMITTLUNG VON PROGNOSEFAKTOREN VOR BEGINN DER PALLIATIVEN ERSTLINIENTHERAPIE

Potentielle Prognosefaktoren, die vor Beginn einer palliativen Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms erhoben worden waren (sog. „Baseline-Faktoren“), wurden in uni- und multivariaten Analysen auf ihre Aussagekraft bezüglich des Gesamtüberlebens untersucht.

Überprüft wurden die klinischen Merkmale Tumorlokalisierung, KPS, histologisches Grading, T-Stadium nach TNM, Alter bei Therapiebeginn, Geschlecht und Nachweisbarkeit des Tumormarkers CA 19-9 (damit indirekter Rückschluss auf das Vorhandensein des Lewis<sup>ab</sup>-Antigens). Darüber hinaus wurden fünf verschiedene Laborparameter analysiert: CA 19-9, LDH, CRP, CEA und die Konzentration des Hämoglobins (Hb) im Blut. Faktoren, die in mehr als zwei Merkmalsausprägungen vorlagen, wurden anhand bestimmter Grenzwerte (=cut-offs), z.B. des Medians, der

Labor-Referenzbereiche oder bereits in der Literatur als sinnvoll beschriebenen Trennlinien kategorisiert. Lag der Median nahe an einem glatten, in der Literatur bereits beschriebenen Grenzwert, wurde entsprechend auf- bzw. abgerundet. Die Berechnung von Überlebensraten für die jeweiligen Gruppen erfolgte mittels der Kaplan-Meier-Methode. Für den statistischen Vergleich der Überlebenskurven kam der log-Rank Test zur Anwendung. Zur Berechnung der Hazard-Ratio (HR) wurden die Faktoren in ein univariates Cox-Regressionsmodell eingeschlossen.

Kontinuierliche Parameter wie T-Stadium nach TNM, CA 19-9, CEA, LDH, CRP, Bilirubin und Hb wurden in einem weiteren Schritt auch als kontinuierliche Variablen in die univariate Cox-Regression integriert, wobei für CA 19-9, CEA, LDH, CRP, Bilirubin und Hb der natürliche Logarithmus der Werte verwendet wurde.

Merkmale, die sich in der univariaten Analyse als statistisch signifikant im Bezug auf das Gesamtüberleben erwiesen hatten, wurden in ein multivariates Cox Regressionsmodell einbezogen. Um ein geeignetes Modell zu finden, wurden zunächst alle signifikanten Parameter der univariaten Analyse einbezogen. Schließlich wurden die klinisch-chemischen Faktoren CA 19-9, CEA, LDH, CRP, Bilirubin und Hb getrennt voneinander mit den signifikanten klinischen Parametern der univariaten Analyse in eigenen Cox-Modellen auf ihre unabhängige prognostische Aussagekraft hin untersucht.

#### **2.4.2 UNI- UND MULTIVARIATE ANALYSE DES PROGNOSTISCHEN STELLENWERTS DER CA 19-9 KINETIK UNTER CHEMOTHERAPIE MITTELS CUT-OFF**

Patienten, die mit Erstlinien-Chemotherapie bei fortgeschrittenem, inoperablem Stadium des Pankreaskarzinoms behandelt wurden und die bei Therapiebeginn einen CA 19-9 Wert von mindestens 5,2 U/ml (entspricht 2x untere Nachweisgrenze des Elecsys®-Kits) aufwiesen, wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurde die prozentuale Veränderung des CA 19-9 in Bezug auf den prätherapeutischen (=Baseline) Wert zunächst zu fixen Zeitpunkten, Tag  $28 \pm 8$  Tage (entspricht in etwa dem Ende des ersten Zyklus eines Gemcitabin-Schemas) sowie Tag  $56 \pm 8$  (entspricht in etwa dem Ende des zweiten Zyklus eines Gemcitabin-Schemas), berechnet.

Schließlich fand in einer weiteren Berechnung der niedrigste CA 19-9 Wert innerhalb der ersten beiden Zyklen (=Nadir) im Zeitraum zwischen Tag 20 und Tag 64 nach Therapiebeginn Beachtung. Beurteilt wurde die Bedeutung eines CA 19-9 Rückgangs um 25% bzw. 50% in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) bzw. die Zeit zur Progression (TTP). Die Analysen wurden zum Vergleich zwischen allen Patienten, deren Marker mit unterschiedlichen Methoden bestimmt worden waren, und den mit Elecsys®, Roche analysierten Proben durchgeführt.

Nach diesen Analysen, in die eine möglichst hohe Zahl an Patienten eingehen sollte, wurden Subgruppenanalysen unter Beseitigung möglicher bekannter Störfaktoren zur Validierung der ermittelten Ergebnisse durchgeführt.

Um falsch hohe CA 19-9 Werte durch Cholestase zu vermeiden, wurden Patienten mit Gesamtbilirubinwerten  $>1,5$  mg/dl bei Baseline (1,5x Referenzwert für das Gesamtbilirubin im Serum) aus der Analyse ausgeschlossen, wie zuvor von anderen Autoren beschrieben (*Schlieman et al. 2003*). Die Kinetik des Tumormarkers wurde nur bei denjenigen Patienten berücksichtigt, deren prätherapeutische Werte über dem Referenzbereich (für Elecsys® 37 U/ml) lagen.

Einige Autoren beschrieben eine mögliche Beeinflussung der Analysen des Tumormarker-Ansprechens auf Chemotherapie durch den sog. „Guarantee-time Bias“ (*Hess et al. 2008; Reni et al. 2009*). Zur Reduzierung dieser Störgröße wurde die Einführung von sog. „Landmarks“ vorgeschlagen. Ein „Landmark“ ist ein bestimmter Zeitpunkt, den alle Patienten erreichen müssen und bis zu dem die Evaluierung des Tumormarkeransprechens stattgefunden haben muss. Personen, die bereits vor diesem Zeitpunkt einen Progress ihrer Erkrankung aufweisen oder versterben, werden aus der Analyse ausgeschlossen. Die Zuteilung in die Gruppen des Tumormarkeransprechens nach den jeweiligen cut-offs erfolgt zum Zeitpunkt der Landmark und unabhängig von nachfolgenden Veränderungen des Biomarkers und nur für diejenigen Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch auf dem Behandlungsprotokoll verbleiben. Die Überlebenszeiten (TTP und OS) werden zur Landmark auf Null gesetzt und in Abhängigkeit des Status des Patienten

(Tumormarker-Ansprechen nach cut-off) analysiert (*Buyse et al. 1996; Anderson et al. 1983*).

In dieser Arbeit wurden in den Subgruppenanalysen zur Validierung der Ergebnisse Landmarks zu den Zeitpunkten Zyklus 1 ( $28 \pm 8$  Tage) und Zyklus 2 ( $56 \pm 8$  Tage) eingeführt.

Die CA 19-9 Werte, die mit verschiedenen Markern gemessen bzw. für die eine einheitliche Testmethode (Elecsys®, Roche) verwendet worden war, wurden wiederum in getrennten Subgruppen analysiert.

Variablen, die sich in den Analysen zur Validierung sowohl im Bezug auf TTP als auch OS als statistisch signifikant erwiesen hatten, wurden in multivariate Modelle unter Berücksichtigung des log [CA 19-9] zu Therapiebeginn und der klinischen Merkmale Tumorstadium bzw. Alter, Grading und KPS einbezogen.

### **2.4.3 EINFÜHRUNG DES CA 19-9 ALS “TIME-VARYING COVARIATE” IN DIE UNI- UND MULTIVARIATE REGRESSIONSANALYSE NACH COX**

Neben den oben beschriebenen Analysen zur Testung des prognostischen Stellenwerts der CA 19-9 Kinetik unter Chemotherapie mittels willkürlich gewählten cut-offs wurden in einem erweiterten Ansatz serielle CA 19-9 Messungen als time-varying covariate in uni- und multivariate Regressionsanalysen nach Cox integriert. Hierzu wurde der natürliche Logarithmus der CA 19-9 Werte ( $\log [CA 19-9]$ ) verwendet.

In der multivariaten Analyse wurde neben der CA 19-9 Kinetik auch die prognostische Relevanz weiterer klinischer Cofaktoren – dies waren Alter, Geschlecht, Grading, KPS, Tumorstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert), und Behandlung (Mono-Chemotherapie vs. Kombinations-Chemotherapie) – mittels Rückwärts-Elimination (Likelihood-Quotient) auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  evaluiert. Gleichzeitig wurden multivariate Modelle entwickelt, in denen die Relevanz des CA 19-9 als time-varying covariate unter Adjustierung für alle anderen, oben genannten Einflussgrößen des Regressionsmodells berechnet werden konnte.

Die Auswahl der Patienten erfolgte anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien. Berücksichtigt wurden nur Werte der mit Elecsys®, Roche gemessenen Proben. Darüber hinaus wurde das Vorliegen von mindestens drei Messzeitpunkten je Patient vor dem interessierenden Ereignis (Progress bzw. Tod) unter Erstlinien-Chemotherapie vorausgesetzt.

Die Datenbank für diese Analysen wurde zu einem etwas früheren Zeitpunkt geschlossen (06.04.2008), weshalb das follow-up für die LMU-Patienten nur bis zu diesem Datum erhoben wurde.

Die Einführung des CA 19-9 als time-varying covariate in die Cox Regressionsanalysen erfolgte in intensiver Zusammenarbeit mit Statistikern des Instituts für medizinische Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU). Die Berechnung der Analysen und die Erstellung der Grafiken des entsprechenden Kapitels wurde am IBE mit den Programmen STATA (Version 10) und R (Version 2.9.0) durchgeführt.

#### **2.4.4 DER PROGNOSTISCHE STELLENWERT DER KINETIK VON CEA, CRP UND LDH UNTER PALLIATIVER ERSTLINIENTHERAPIE**

Bei den LMU-Patienten lagen neben dem CA 19-9 auch regelmäßige Messungen der Parameter CEA, CRP und LDH vor. Alle Messungen waren im Institut für klinische Chemie vorgenommen worden. Die Referenzwerte betragen für CEA 3,4 ng/ml (Elecsys®, Roche) bzw. 3,0 ng/ml (AxSYM®, Abbott), 0,5 mg/dl oder 0,1 mg/dl (hoch sensitiver Assay) für CRP und 250 U/l für LDH.

Analog zum CA 19-9 wurde die Analyse der CEA-Kinetik zu den Zeitpunkten Zyklus 1 (Tag  $28 \pm 8$ ), Zyklus 2 (Tag  $56 \pm 8$ ) sowie Zyklus 1+2 (Tag 20-64) durchgeführt. Für CRP und LDH wurde, da insbesondere das CRP durch zahlreiche nicht tumorbedingte Erkrankungen erhöht sein kann, jeweils der niedrigste Wert (=Nadir) innerhalb Zyklus 1+2 (Tag 20-64) verwendet. So konnte, im Gegensatz zu einer Erfassung zu fixen Zeitpunkten, weitestgehend vermieden werden, dass ein kurzfristiger Anstieg,



der durch vom Pankreaskarzinom unabhängige Prozesse ausgelöst war, für die Analysen verwendet wurde.

Für das CEA wurden drei verschiedene Grenzwerte für ein Tumormarkeransprechen festgesetzt. Ein Rückgang um 25%, analog zum CA 19-9, sowie die Kategorien Rückgang vs. Anstieg. In Anlehnung an die RECIST-Kriterien – etabliert für die Beurteilung des radiologischen Therapieansprechens bei soliden Tumoren (*Eisenhauer et al. 2009*) – wurde CEA als Indikator für eine Stabilisierung der Erkrankung und damit positive prognostische Aussagekraft für TTP und OS vermutet, wenn keine Anstiege um mehr als 20% zu verzeichnen waren.

Für CRP und LDH wurde eine Korrelation mit verbesserter TTP bzw. OS hypothetisiert, wenn der Grenzwert von 0,5 mg/dl und 1,0 mg/dl bzw. 250 U/l und 200 U/l nicht überschritten wurde.

Für alle Analysen wurde die Landmark-Methode, entsprechend zu den Zeitpunkten Tag 28 bzw. 56, angewandt. Die Berechnung der Überlebenszeiten erfolgte mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Unterschiede zwischen den Gruppen wurden durch den log-Rank Test und in uni- und multivariaten Modellen der Regressionsanalyse nach Cox durchgeführt.

#### **2.4.5 DER PROGNOSTISCHE STELLENWERT DER KINETIK VON CA 19-9, CEA, CRP UND LDH UNTER PALLIATIVER ZWEITLINIENTHERAPIE**

Patienten, die nach Versagen einer Erstlinientherapie eine palliative Zweitlinientherapie-Chemotherapie erhielten, wurden in die Analyse des prognostischen Stellenwerts der Kinetik von CA 19-9, CRP und LDH eingeschlossen. Hierzu musste eine Messung vor Therapiebeginn und mindestens eine Messung innerhalb der ersten zwei bzw. vor Beginn des dritten Zyklus vorliegen.

Eingeschlossen wurden ausschließlich LMU-Patienten. Alle CA 19-9 Messungen wurden mit einheitlicher Methode, dem Elecsys® Assay, durchgeführt. Nur Patienten mit Werten  $\geq 5,2$  U/ml (2x untere Nachweisgrenze) konnten aufgenommen werden.

Für die CEA-Messungen kamen zwei verschiedene Verfahren zur Anwendung (Elecsys® und AxSYM®), jedoch wurde für Folgemessungen die jeweilige Methode beibehalten.

In Anlehnung an die RECIST-Kriterien (*Eisenhauer et al. 2009*) wurde, wie schon beim CEA unter Erstlinientherapie, eine positive prognostische Aussagekraft hypothetisiert, wenn der Anstieg der Biomarker CA 19-9 und CEA unter Zweitlinien-Chemotherapie 20% nicht überschritt. Für CRP und LDH wurden steigende Werte nur dann berücksichtigt, wenn diese oberhalb der Referenzbereiche von 0,5 mg/dl bzw. 250 U/l stattfanden.

Eine Berechnung fand nur für den klinischen Endpunkt OS statt. Für TTP war die Datenlage zu unsicher, da sich ein Großteil der Patienten unter palliativer Zweitlinientherapie in bereits sehr weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadien befand und die Therapie oftmals nicht auf Grund eines in der Bildgebung nachgewiesenen Progresses, sondern durch klinische Ereignisse wie Begleiterkrankungen, Komplikationen, Patientenwunsch oder frühen Tod beendet wurde. Ebenso war die Einführung des Landmark-Verfahrens nicht möglich.

Die Berechnung erfolgte mittels Kaplan-Meier-Schätzer und log-rank Test sowie in uni- und multivariaten Cox Regressions-Modellen.

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 PATIENTEN

#### 3.1.1 ÜBERSICHT

Tabelle 3-1: Übersicht der Patientencharakteristika bei Beginn der Erstlinientherapie

Charakteristik	LMU-Patienten	RO-96 Studie	GEMOX CET-Studie	gesamt
<b>n=</b>	116	122	53	291
<b>Alter (Jahre)</b>				
Median	63	63	63	63
Range	39-78	40-75	31-75	31-78
<b>Geschlecht</b>				
männlich	73 (62,9%)	82 (67,2%)	37 (69,8%)	192 (66%)
weiblich	43 (37,1%)	40 (32,8%)	16 (30,2%)	99 (34%)
<b>Anteil der Patienten in prospektiven Studien</b>	78 (67%)	122 (100%)	53 (100%)	253 (87%)
<b>Erkrankungsstadium (bei Therapiebeginn)</b>				
lokal fortgeschritten	24 (20,7%)	24 (19,7%)	0	48 (16,4%)
metastasiert	92 (79,3%)	98 (80,3%)	53 (100%)	243 (83,5%)
<b>Karnofsky-Status (KPS)</b>				
90-100%	83 (71,6%)	55 (45,1%)	31 (58,5%)	169 (58,1%)
60-80%	32 (27,6%)	66 (54,1%)	10 (18,9%)	108 (37,1%)
Angabe fehlt	1 (0,8%)	1 (0,8%)	12 (22,6%)	14 (4,8%)
<b>histologisches Grading</b>				
G1+G2	46 (39,7%)	49 (40,2%)	22 (41,5%)	117 (40,2%)
G3+G4	59 (50,9%)	45 (36,9%)	21 (39,6%)	125 (43%)
Angabe fehlt	11 (9,4%)	28 (23%)	10 (18,9%)	49 (16,8%)
<b>Tumorlokalisation</b>				
Pankreaskopf	72 (62,1%)	67 (54,9%)	26 (49,1%)	165 (56,7%)
Pankreaskörper und -schwanz	44 (37,9%)	28 (23%)	19 (35,8%)	91 (31,3%)
Angabe fehlt	0	27 (22,1%)	8 (15,1%)	35 (12%)
<b>Histologischer Typ</b>				
Adenokarzinom	112 (96,6%)	122 (100%)	53 (100%)	287 (98,6%)
Azinuszellkarzinom	4 (3,4%)	0	0	4 (1,4%)

Charakteristik	LMU- Patienten	RO-96 Studie	GEMOX CET- Studie	gesamt
<b>T-Stadium nach TNM</b>				
T1+T2	22 (19%)	20 (16,4%)	6 (11,3%)	48 (16,5%)
T3+T4	94 (81%)	73 (59,8%)	42 (79,2%)	209 (71,8%)
Angabe fehlt	0	29 (23,8%)	5 (9,5%)	34 (11,7%)
<b>Patienten verstorben (jew. Stichtag)</b>	100 (86,2%)	97 (79,5%)	40 (75,5%)	237 (81,4%)

Insgesamt konnten nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien 291 Patienten in die Analyse aufgenommen werden (siehe Tabelle 3-1).

Das mediane Alter bei Therapiebeginn betrug in allen Gruppen 63 Jahre (Range: 31-78 Jahre), ca. zwei Drittel der Erkrankten waren männlichen Geschlechts.

Bei knapp 83,5% der Patienten waren vor Beginn einer palliativen Therapie bereits Fernmetastasen festgestellt worden. Ein Überblick über die genaue Lokalisation der Tumorabsiedelung findet sich in Abbildung 3-1.

Die histologische Untersuchung zeigte in der überwiegenden Mehrzahl die Diagnose Adenokarzinom, nur vier der LMU-Patienten wiesen ein Azinuszellkarzinom auf. 40,2% der Tumoren waren gut bis mäßig differenziert (G1-G2), 43% schlecht bis undifferenziert (G3-G4). Bei einer Mehrheit der Patienten hatte der Tumor die Organgrenzen bereits überschritten (Stadium T3+T4 nach TNM, siehe Anhang).

81,4% der Patienten (237/291) waren zum Zeitpunkt der Analyse (15.10.2008) bzw. zu den Stichtagen der jeweiligen Studien bereits verstorben.

### **3.1.2 LOKALISATION DER FERNMETASTASIERUNG ZU BEGINN DER PALLIATIVEN THERAPIE**

Bei 83,5% der Patienten waren vor Beginn der palliativen Radio- bzw. Chemotherapie bereits Fernmetastasen außerhalb des Pankreas und der lokoregionären Lymphknoten festgestellt worden, in 16% der Fälle waren zwei oder mehr Organe betroffen. Das am häufigsten von einer Tumorabsiedelung betroffene Organ war die Leber (69%), gefolgt von Lunge (18%), Peritoneum (5%) und

Knochen (2%). 16% der Tumoren waren lokal fortgeschritten (bis einschließlich Stadium III nach UICC) und hatten noch keine Fernmetastasen gebildet.

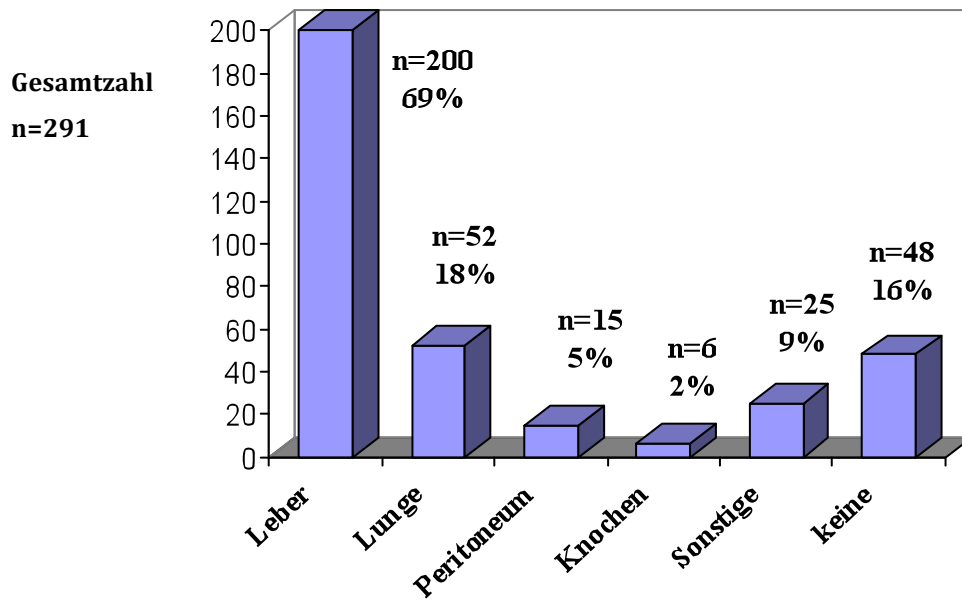


Abbildung 3-1: Von Fernmetastasierung betroffene Organe zu Beginn der palliativen Erstlinientherapie (Mehrfachnennungen möglich)

### 3.1.3 THERAPIEN

#### Erstlinientherapien

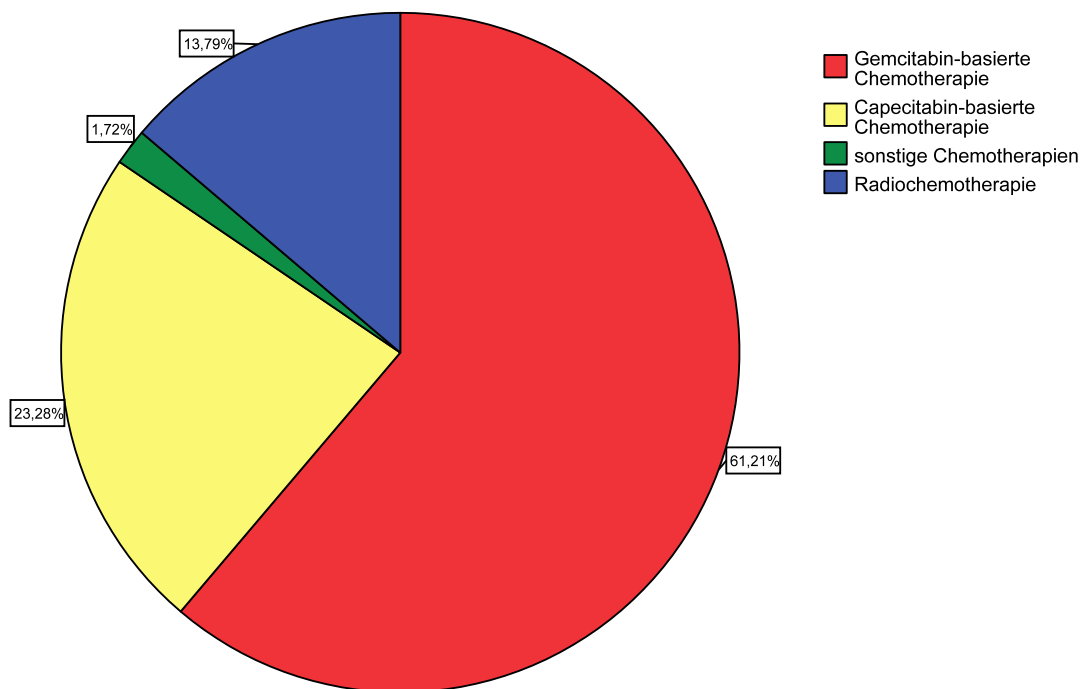


Abbildung 3-2: Übersicht über Erstlinientherapien der LMU-Patienten (n=116)

Insgesamt 71 (61,21 %) der LMU-Patienten erhielten Gemcitabin, 27 (23,3 %) Capecitabin, jeweils als Mono- oder Kombinationschemotherapie. In 26 Fällen (22,5%) wurde Erlotinib in Kombination verabreicht, davon bei 17 Patienten (14,7%) mit Gemcitabin und bei 9 (7,8%) mit Capecetabin. Nur 2 der Erkrankungen (1,72 %) wurden mit anderen als den oben genannten Substanzen behandelt (je ein Fall von Pemetrexed, einem neuen Antifolinat, sowie dem FOLFOX6+Cetuximab-Schema, einer Kombinationschemotherapie aus Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin und dem Antikörper Cetuximab). 16 (13,8%) der lokal fortgeschrittenen Tumoren wurden zusätzlich bestrahlt (siehe Abbildung 3-2).

Kombinationspartner von Gemcitabin bei Patienten, die in prospektiven klinischen Studien behandelt wurden, waren das Pyrimidinalagon Capecitabin, das Platinderivat Oxaliplatin, Erlotinib (selektiver Inhibitor der Tyrosinkinase-Domäne des EGF-Rezeptors (Epidermal Growth-Faktor), der VEGF-Inhibitor (Vascular-Endothelial Growth-Faktor) Bevacizumab, die Immunsuppressiva Rapamycin (Sirolimus) und RAD001 (Everolimus), Bromovinyl-deoxyuridin (BVDU) sowie WX-671 (Serinproteasen-Inhibitor).

Von den Patienten der „RO-96 Studie“ erhielten 42 (34,4%) Gemcitabine und Oxaliplatin, 42 (34,4%) Gemcitabin und Capecitabin und 38 (31,2%) eine Kombination aus Capecitabin und Oxaliplatin.

Die einarmige „GEMOXCET“-Studie sah nur ein Behandlungsschema vor: Gemcitabin und Oxaliplatin in Kombination mit Cetuximab, einem monoklonalen Antikörper und Inhibitor des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR).

Die mediane Therapiedauer betrug in den Gruppen zwischen 2,8 und 3,5 Monate, der Median für alle Patienten war 3,2 Monate.

### 3.1.4 VORBEHANDLUNGEN

Tabelle 3-2: Behandlungen vor Eintritt in das palliative Erkrankungsstadium

	LMU	RO-96 Studie	GEMOXCET-Studie	gesamt
<b>Operation in kurativer Intention</b>	29/116 (25,0%)	21/122 (17,2%)	8/53 (15,1%)	58/291 (19,9%)
<b>postoperative, adjuvante Behandlung</b>	22/29 (75,9%)	nicht bekannt	nicht bekannt	22
<b>präoperative, neoadjuvante Behandlung</b>	2/29 (6,9%)	nicht bekannt	nicht bekannt	2
<b>Pankreasresektion trotz Fernmetastasierung</b>	3/116 (2,6%)	nicht bekannt	nicht bekannt	3

Tabelle 3-2 fasst die Vorbehandlungen der Patienten vor Beginn der palliativen Erstlinientherapie zusammen. Insgesamt 58 Patienten (19,9%) waren einer

Operation in kurativer Intention unterzogen worden und traten nach einem krankheitsfreien Intervall durch ein Rezidiv, entweder in Form eines Lokalrezidivs (n=7; 12%) oder einer Fernmetastasierung: (n=51; 88%), in das palliative Erkrankungsstadium ein. Für die LMU-Patienten konnten auch adjuvante Therapien evaluiert werden: 76% (22/29) der Erkrankten wurden postoperativ einer adjuvanten Behandlung (adjuvante Radiochemotherapie, adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin oder adjuvante Chemotherapie mit 5-Fluorouracil/Folinsäure) unterzogen. Von zwei (6,9%) der LMU Patienten war bekannt, dass sie vor einer Operation nach Whipple eine Radiochemotherapie erhalten hatten, bei drei (2,6%) der Patienten wurde eine Pankreasteilresektion vorgenommen, obwohl zum Zeitpunkt des Eingriffs bereits Fernmetastasen nachgewiesen worden waren.

### **3.1.5 WERTEVERTEILUNG DES TUMORMARKERS CA 19-9**

In Tabelle 3-3 soll ein Überblick über die Werteverteilung der prätherapeutischen bzw. „Baseline“-Messungen des Tumormarkers CA 19-9 in den verschiedenen Gruppen geschaffen werden. An dieser Stelle sei nochmals darauf hingewiesen, dass nur die Proben der „LMU-Patienten“ sowie eines Teils der „GEMOX CET-Studie“ mit einer einheitlichen Methode getestet wurden. Da Patienten mit Cholestase fälschlich erhöhte Werte des tumorassoziierten Antigens CA 19-9 im Serum aufweisen können (*Hess et al. 2008; Schlieman et al. 2003*), wurden Patienten mit Gesamtbilirubinwerten im Serum von  $\geq 6.5$  mg/dl zum Zeitpunkt der CA 19-9 Bestimmung ausgeschlossen.



Tabelle 3-3: Verteilung von CA 19-9 und Gesamtbilirubin in den einzelnen Gruppen vor Beginn der Erstlinientherapie

	LMU	RO-96 Studie	GEMOXCET-Studie	Elecsys®-Assay	gesamt
<b>Anzahl Patienten</b>	104	112	52	123	268
<b>CA 19-9 (U/ml)</b>					
Median	748,5	1113,5	3640,5	965,0	1136,5
Verteilung	7,7-81626	5,7-100000,0	8,0-100000,0	7,7-100000,0	5,7-100000,0
<b>Gesamtbilirubin (mg/dl)</b>					
Median	0,5	0,6	0,7	0,6	0,6
Verteilung	0,2-5,3	0,1-6,5	0,2-1,8	0,2-5,3	0,1-6,5

Die vor Therapiebeginn gemessenen CA 19-9 Werte unterschieden sich im Median zwischen den einzelnen Gruppen: so lag der Wert bei den LMU-Patienten bei 748,5 U/ml, in der GEMOXCET-Studie bei 3640,5 U/ml.

Der Median der Gesamtbilirubinwerte zum Zeitpunkt dieser Tumormarkermessungen lag mit 0,5-0,7 mg/dl unter dem Referenzwert für Bilirubin im Serum von 1,0 mg/dl.

Der Zeitraum zwischen CA 19-9 Messung und Therapiebeginn wurde für diejenigen Kollektive berechnet, an welchen Analysen des tumorassoziierten Antigens tatsächlich vorgenommen wurden: der mediane Abstand für alle 268 Patienten betrug 0 Tage (Bereich: ein Tag nach bis 26 Tage vor Therapiebeginn), für die 123 Patienten mit einheitlicher Bestimmungsmethode ergab sich ein Median von einem Tag vor Einleitung der Behandlung (Bereich: ein Tag nach bis 24 Tage vor Therapiebeginn).

### 3.1.6 GESAMTÜBERLEBEN UND ZEIT BIS ZUR TUMORPROGRESSION

Tabelle 3-4: OS und TTP ab Therapiebeginn (in Monaten)

	LMU- Patienten	RO-96 Studie	GEMOXCET- Studie	gesamt	p
<b>Anzahl Patienten</b>	116	122	53	291	
<b>Gesamtüberleben (OS) im Median</b>	10,1	9,7	7,3	9,0	p=0,019
<b>Zeit bis zur Progression (TTP) im Median</b>	4,1	5,5	4,9	5,1	p=0,856

Das mediane Gesamtüberleben ab Beginn der palliativen Chemo- und Radiochemotherapie betrug insgesamt 9,0 Monate (siehe Tabelle 3-4). Am längsten lebten die „LMU-Patienten“ (10,1 Monate), gefolgt von der „RO-96 Studie“ (9,7 Monate). Ein etwas kürzeres Gesamtüberleben stellte sich für die in die „GEMOXCET-Studie“ eingeschlossenen Patienten heraus (7,3 Monate). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren signifikant (p=0,019).

Die Berechnung der Zeit bis zur Progression (TTP) ergab insgesamt einen Median von 5,1 Monaten, zwischen den Gruppen waren die Unterschiede nicht signifikant (p=0,856).

An dieser Stelle wurde auch der Einfluss einer operativen Entfernung des Primärtumors sowie adjuvanter Behandlung auf das Gesamtüberleben überprüft. Die 58 in kurativer Intention operierten Patienten lebten ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose im Median noch 24,7 Monate. Nach einem Rezidiv und Beginn der palliativen Therapie betrug das mediane Gesamtüberleben in dieser Subgruppe 8,6 Monate.

Patienten mit adjuvanter Therapie (n=22) wiesen einen statistisch nicht signifikanten Trend zu einem verlängerten Gesamtüberleben gegenüber Operierten ohne adjuvante Behandlung (n=7) auf: 28,5 Monate vs. 16,7 Monate, p=0,681.

## 3.2 PROGNOTISCHE FAKTOREN VOR BEGINN EINER PALLIATIVEN THERAPIE IN BEZUG AUF ZEIT BIS ZUR TUMORPROGRESSION UND GESAMTÜBERLEBEN

### 3.2.1 UNIVARIATE ANALYSE PROGNOTISCHER FAKTOREN

Eine Übersicht über die univariate Analyse potentieller prognostischer Faktoren hinsichtlich TTP und OS findet sich in Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6.

Tabelle 3-5: Univariate Analyse prognostischer Faktoren zu Therapiebeginn in Bezug auf TTP

Variable	n	TTP (Median), Monate	p	Hazard ratio (95% CI)
<b>Tumorstadium</b>				
lokal fortgeschritten	48	4,4		1
metastasiert	243	5,1	0,868	0,97 (0,68 – 1,39)
<b>Karnofsky-Performance-Status (KPS)</b>				
90 – 100	169	5,5		1
60 - 80	108	3,6	<b>0,004</b>	1,51 (1,14 – 2,01)
<b>Grading</b>				
G1 + G2	117	6,1		1
G3 + G4	125	4,4	<b>0,008</b>	1,50 (1,10 – 2,03)
<b>T-Stadium nach TNM</b>				
T1 + T2	48	5,2		1
T3 + T4	209	4,7	0,412	0,85 (0,58 – 1,25)
T (kontinuierlich)	256		0,832	1,02 (0,84 – 1,25)
<b>Alter bei Therapiebeginn</b>				
bis 63 Jahre	151	4,2		1
64 Jahre und älter	140	5,8	<b>0,015</b>	0,72 (0,54 – 0,94)
<b>Geschlecht</b>				
männlich	192	4,5		1
weiblich	99	5,3	0,915	1,02 (0,77 – 1,34)
<b>Messbarkeit CA 19-9</b>				
nicht messbar	20	3,8		1
≤ 1000 U/ml	128	6,1		0,76 (0,45 – 1,27)
> 1000 U/ml	140	4,0	<b>0,003</b>	1,11 (0,66 – 1,84)

Variable	n	TTP (Median), Monate	p	Hazard ratio (95% CI)
<b>CA 19-9</b>				
≤ 1000	128	6,1		1
> 1000	140	4,0	<b>0,002</b>	1,55 (1,16 – 2,06)
log [CA 19-9]	268		<b>&lt; 0,001</b>	1,15 (1,08 – 1,22)
<b>CA 19-9 (Elecsys®, Roche)</b>				
≤ 1000	62	6,6		1
> 1000	61	3,5	<b>0,002</b>	2,00 (1,29 – 3,11)
log [CA 19-9]	123		<b>&lt; 0,001</b>	1,19 (1,08 – 1,31)
<b>LDH</b>				
≤ 250 U/l	168	5,4		1
> 250 U/l	79	3,4	<b>&lt; 0,001</b>	2,04 (1,47 – 2,84)
log [LDH]	247		<b>0,004</b>	1,65 (1,18 – 2,31)
<b>CRP</b>				
≤ 1,0 mg/dl	59	6,1		
> 1,0 mg/dl	56	3,8	0,062	1,52 (0,97 – 2,36)
log [CRP]	110		<b>0,026</b>	1,24 (1,03 – 1,49)
<b>Bilirubin (gesamt)</b>				
≤ 1,0 mg/dl	224	4,9		1
> 1,0 mg/dl	58	4,4	0,202	1,26 (0,88 – 1,79)
log [Bilirubin]	282		0,228	1,14 (0,92 – 1,41)
<b>CEA</b>				
≤ 4,5 ng/ml	102	6,1		
> 4,5 ng/ml	101	3,5	<b>&lt; 0,001</b>	1,89 (1,35 – 2,63)
log [CEA]	203		<b>0,004</b>	1,11 (1,03 – 1,19)
<b>Hämoglobin</b>				
≥ 12	115	4,1		
< 12	47	4,4	0,964	0,99 (0,66 – 1,50)
log [Hämoglobin]	148		0,351	2,17 (0,43 – 11,12)

Tabelle 3-6: Univariate Analyse prognostischer Faktoren bei Therapiebeginn in Bezug auf OS

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>OS (Median), Monate</b>	<b>p</b>	<b>Hazard ratio (95% CI)</b>
<b>Tumorstadium</b>				
lokal fortgeschritten	48	12,9		1
metastasiert	243	8,3	<b>0,005</b>	1,63 (1,16 – 2,32)
<b>Karnofsky-Performance-Status (KPS)</b>				
90 – 100	169	9,9		1
60 - 80	108	8,0	<b>0,037</b>	1,33 (1,02 – 1,74)
<b>Grading</b>				
G1 + G2	117	10,8		1
G3 + G4	125	8,3	<b>0,013</b>	1,42 (1,08 – 1,88)
<b>T-Stadium nachTNM</b>				
T1 + T2	48	8,30		1
T3 + T4	209	9,2	0,271	0,82 (0,58 – 1,17)
T (kontinuierlich)	256		0,290	0,91 (0,77 – 1,08)
<b>Alter bei Therapiebeginn</b>				
bis 63 Jahre	151	9,1		1
64 Jahre und älter	140	8,8	0,554	0,93 (0,72 – 1,20)
<b>Geschlecht</b>				
männlich	192	8,6		1
weiblich	99	9,7	0,196	0,84 (0,64 – 1,01)
<b>Messbarkeit CA 19-9</b>				
nicht messbar	20	8,9		1
≤1000 U/ml	128	10,5		0,76 (0,45 – 1,27)
> 1000 U/ml	140	8,0	<b>0,020</b>	1,11 (0,66 – 1,84)
<b>CA 19-9</b>				
≤ 1000	128	10,5		1
> 1000	140	8,0	<b>0,006</b>	1,46 (1,11 – 1,90)
log [CA 19-9]	268		<b>&lt; 0,001</b>	1,13 (1,06 – 1,19)
<b>CA 19-9 (Elecysys®, Roche)</b>				
≤ 1000	62	10,3		1
> 1000	61	8,1	<b>0,048</b>	1,49 (1,00 – 2,22)
log [CA 19-9]	123		<b>0,002</b>	1,15 (1,06 – 1,26)

Variable	n	OS (Median), Monate	p	Hazard ratio (95% CI)
<b>LDH</b>				
≤ 250 U/l	168	9,9		1
> 250 U/l	79	5,9	<b>&lt; 0,001</b>	2,07 (1,55 – 2,78)
log [LDH]			<b>&lt; 0,001</b>	1,93 (1,40 – 2,65)
<b>CRP</b>				
≤ 1,0 mg/dl	59	11,4		1
> 1,0 mg/dl	56	6,8	<b>0,009</b>	1,69 (1,14 – 2,52)
log [CRP]	115		<b>0,001</b>	1,40 (1,16 – 1,69)
<b>Bilirubin (gesamt)</b>				
≤ 1,0 mg/dl	224	9,7		1
> 1,0 mg/dl	58	7,2	<b>0,003</b>	1,62 (1,18 – 2,24)
log [Bilirubin]			<b>&lt;0,001</b>	1,43 (1,20 – 1,70)
<b>CEA</b>				
≤ 4,5 ng/ml	102	10,3		1
> 4,5 ng/ml	101	9,0	0,054	1,35 (0,99 – 1,83)
log [CEA]			0,053	1,07 (1,00 – 1,15)
<b>Hämoglobin</b>				
≥ 12	115	9,0		1
< 12	47	7,1	0,463	1,15 (0,79 – 1,67)
log [Hämoglobin]			0,547	0,64 (0,15 – 2,73)

Von insgesamt 13 untersuchten Merkmalen erwiesen sich 7 jeweils als statistisch signifikante Einflussgrößen in Bezug auf TTP und OS. Im Bereich der klinischen Charakteristika stellten sich für beide Endpunkte ein KPS unter 90 (TTP: 5,5 vs. 3,6 Monate; HR 1,51; p=0,004 – OS: 9,9 vs. 8,0 Monate; HR 1,33; p=0,037) sowie die histologischen Differenzierungsgrade „schlecht differenziert“, G3 und „undifferenziert“, G4 (TTP: 6,1 vs 4,4 Monate; HR 1,50; p=0,008 - OS: 10,8 vs. 8,3 Monate; HR 1,42; p=0,013) als negative prognostische Faktoren dar. Das Tumorstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert) erwies sich als Prognosefaktor hinsichtlich des OS (12,9 vs. 8,3 Monate; HR 1,63; p=0,005), nicht jedoch der TTP (4,4 vs. 5,1 Monate; HR 0,97; p=0,868). Hingegen erfolgte bei Patienten, die zu Therapiebeginn älter als der Median von 64 Jahren waren, ein Progress der

Erkrankung nach RECIST signifikant später. Höheres Alter war in diesem Fall protektiv (4,2 vs. 5,8 Monate; HR 0,72;  $p=0,015$ ). Die Tumordinfiltrationstiefe (T-Stadium nach TNM) und Geschlecht korrelierten nicht signifikant mit TTP oder OS.

Von Patienten, deren CA 19-9 Werte nicht messbar waren (d.h. die unterhalb der Nachweisgrenze, z.B. 2,6 U/ml für Elecsys®, Roche) lagen, wurde angenommen, dass sie negativ in Bezug auf das Blutgruppenantigen Lewis<sup>(ab)</sup> und damit unfähig zur Expression von CA 19-9 seien. Ein Nachweis mittels Bestimmung des Blutgruppenantigens lag jedoch nicht vor. Zwar wurden zwischen den drei Gruppen mit nicht messbarem CA 19-9, CA 19-9 Werten  $\leq 1000$  U/ml und CA 19-9 Messungen  $> 1000$  U/ml signifikante Unterschiede für die Endpunkte TTP und OS gefunden (TTP:  $p=0,003$  – OS:  $p=0,020$ ), jedoch lagen die Ergebnisse bei Patienten mit nicht detektierbaren CA 19-9 Tumormarkerwerten (TTP: 3,8 Monate – OS: 8,9 Monate) im vergleichbaren Bereich der Patienten mit CA 19-9 Werten  $> 1000$  U/ml und damit bei den schlechteren Resultaten (TTP: 4,0 Monate – OS: 8,0 Monate).

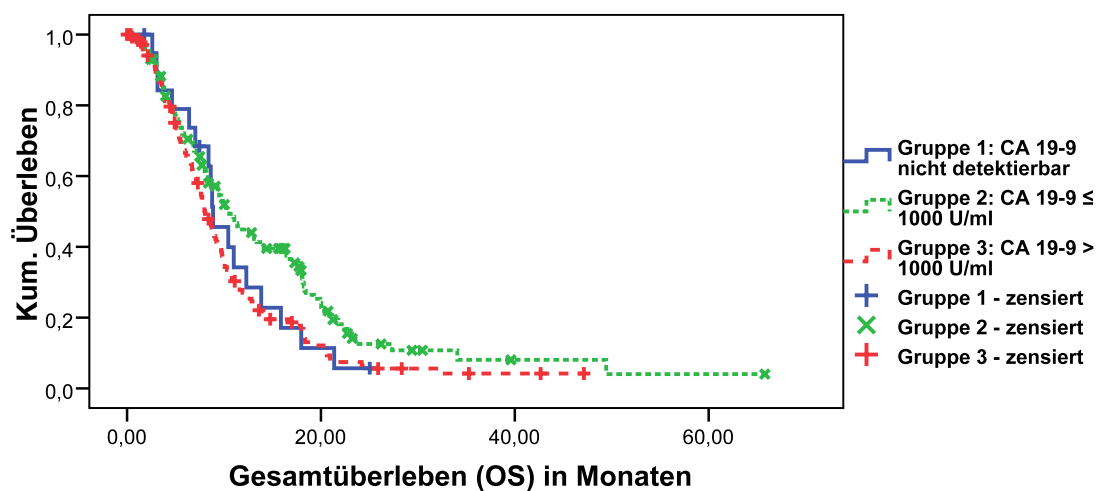


Abbildung 3-3: Kaplan-Meier-Schätzer für OS in Bezug auf prätherapeutische CA 19-9 Messungen: Gruppe 1: CA 19-9 nicht detektierbar; Gruppe 2: CA 19-9  $\leq 1000$  U/ml; Gruppe 3: CA 19-9  $> 1000$  U/ml;  $n=288$ ; OS: 8,9 vs. 10,5 vs. 8,0 Monate,  $p=0,020$

Der cut-off von 1000 U/ml stellte sich als geeignet für die Risikostratifizierung mittels prätherapeutisch gemessener CA 19-9 Werte dar (TTP: 6,1 vs. 4,0 Monate; HR 1,55;  $p=0,002$  – OS: 10,5 vs. 8,0 Monate; HR 1,46;  $p=0,006$ ). Da bei zahlreichen

Patienten das verwendete Test-Kit nicht bekannt war, wurden in einer Subgruppenanalyse ausschließlich mit Elecsys® gemessene Marker berücksichtigt. Auch hier waren Werte >1000 U/ml mit einem signifikant höherem Risiko verknüpft (TTP: 6,6 vs. 3,5 Monate; HR 2,00;  $p=0,002$ ; Abbildung 3-4 - OS: 10,3 vs. 8,1 Monate; HR 1,49;  $p=0,048$ ; Abbildung 3-5). Wurde CA 19-9 als kontinuierliche Variable unter Verwendung des natürlichen Logarithmus ( $\log [CA\ 19-9]$ ) in das Coxsche Regressionsmodell integriert, ließen sich ebenso Signifikanzen feststellen, sowohl im Bezug auf TTP: HR 1,15;  $p<0,001$  für alle Patienten, HR 1,19;  $p<0,001$  für Elecsys® und OS: HR 1,13;  $p<0,001$  für alle Patienten sowie HR 1,15,  $p=0,002$  für Elecsys®.

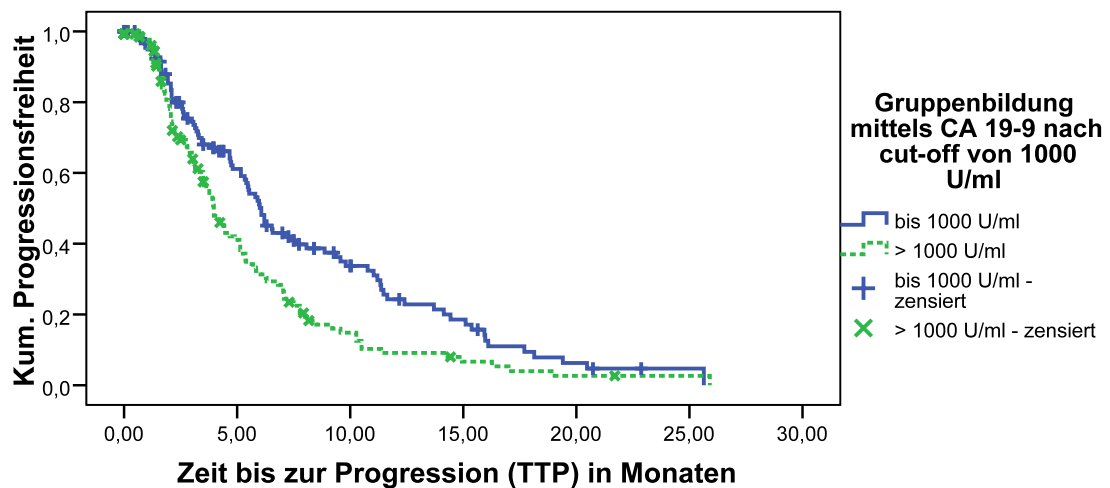


Abbildung 3-4: Kaplan-Meier-Schätzer für TTP in Bezug auf CA 19-9 Konzentrationen vor Therapiebeginn; cut-off 1000 U/ml;  $n=268$  (alle Patienten), TTP 6,1 vs. 4,0 Monate,  $p=0,002$



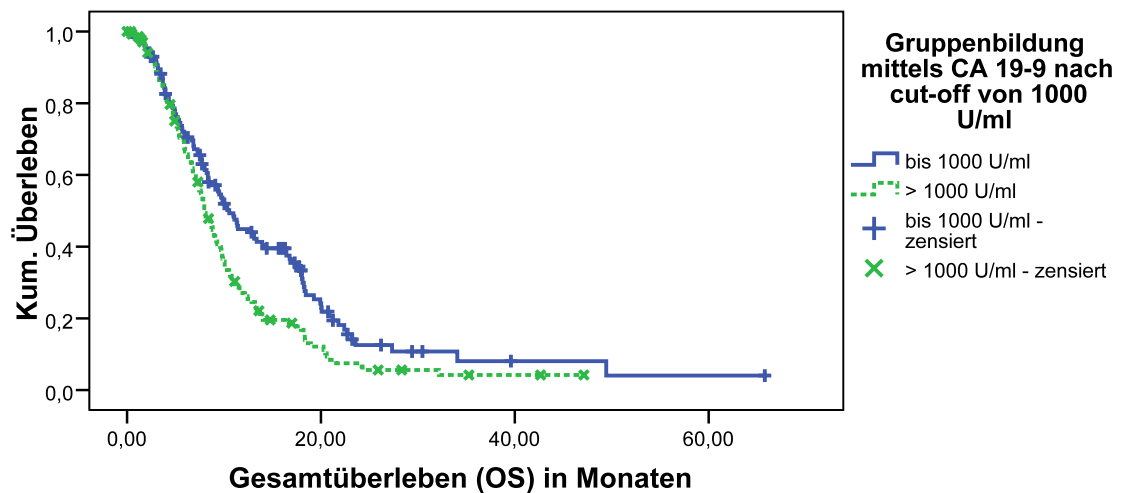


Abbildung 3-5: Kaplan-Meier-Schätzer des OS in Bezug auf CA 19-9 Konzentrationen vor Therapiebeginn, cut-off 1000 U/ml; n=268 (alle Patienten), OS: 10,5 vs. 8,0 Monate, p=0,006

Für prätherapeutische LDH-Messungen fand der Referenzwert von 250 U/l Anwendung. Mittels dieser Trennlinie konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den gebildeten Gruppen festgestellt werden (TTP: 5,4 vs. 3,4 Monate; HR 2,04; p<0,001; Abbildung 3-6 – OS: 9,9 vs. 5,9 Monate; HR 2,07; p<0,001; Abbildung 3-7). Auch als kontinuierliche Variable (log [LDH]) ergaben sich im Cox-Modell signifikante Ergebnisse (TTP: HR 1,65; p=0,004 – OS: HR 1,93, p<0,001).

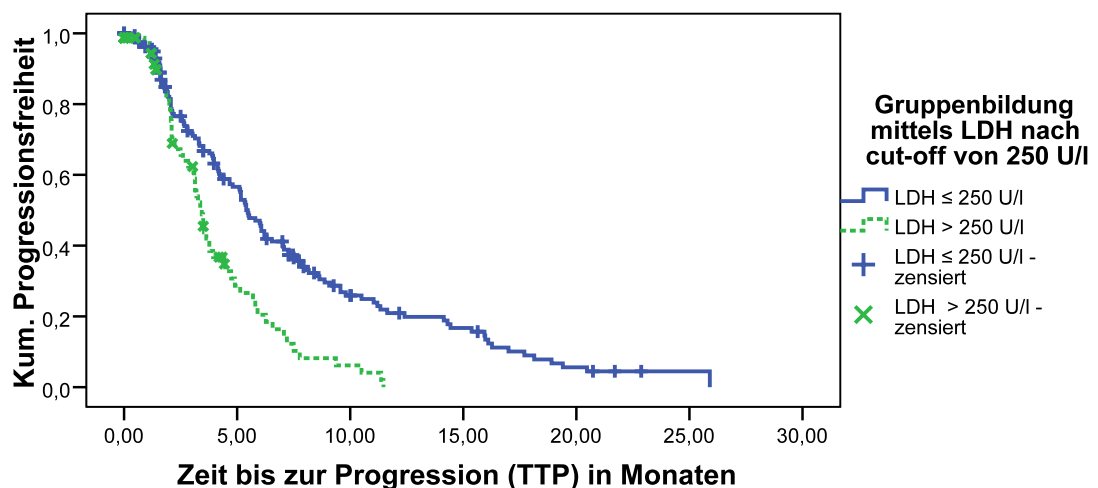


Abbildung 3-6: Kaplan-Meier-Schätzer für TTP in Bezug auf LDH-Konzentrationen vor Therapiebeginn, cut-off 250 U/l; n=247, TTP 5,4 vs. 3,4 Monate, p<0,001

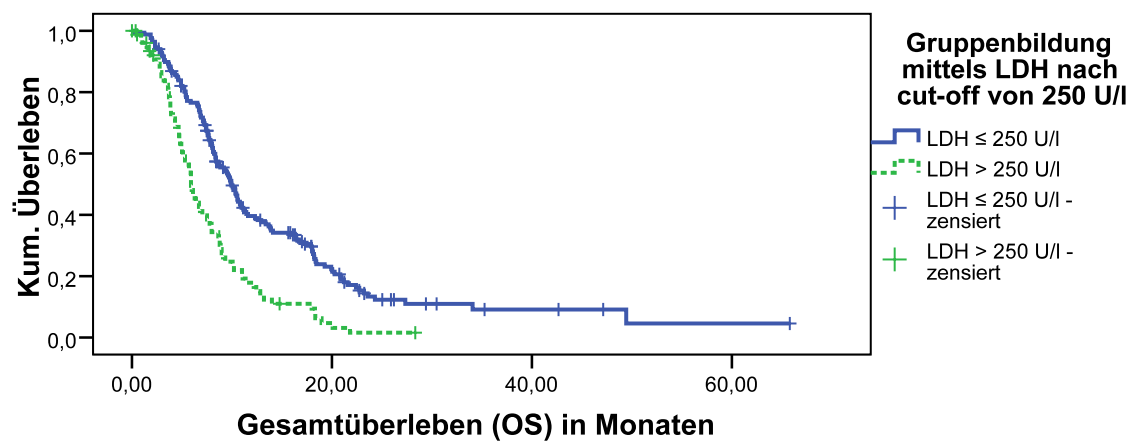


Abbildung 3-7: Kaplan-Meier-Schätzer für OS in Bezug auf LDH-Konzentrationen vor Therapiebeginn, cut-off 250 U/l, n=247, OS 9,9 vs. 5,9 Monate, p<0,001

Bestimmungen des CRP zu Therapiebeginn waren nur von den LMU-Patienten vorhanden. Der Median von 1 mg/dl (Referenzwert 0,5 mg/dl) verfehlte die statistische Signifikanz als Prognosefaktor für TTP (6,1 vs. 3,8 Monate; HR 1,52; p=0,062; Abbildung 3-8), führte aber zu signifikanten Unterschieden im Bezug auf OS (11,4 vs. 6,8 Monate; HR 1,69; p=0,009; Abbildung 3-9 ). Mittels Integration als log [CRP] zeigte das akute-Phase-Protein sowohl für TTP (HR 1,24; p=0,026) als auch für OS (HR 1,40; p=0,001) Relevanz als Prognosefaktor.

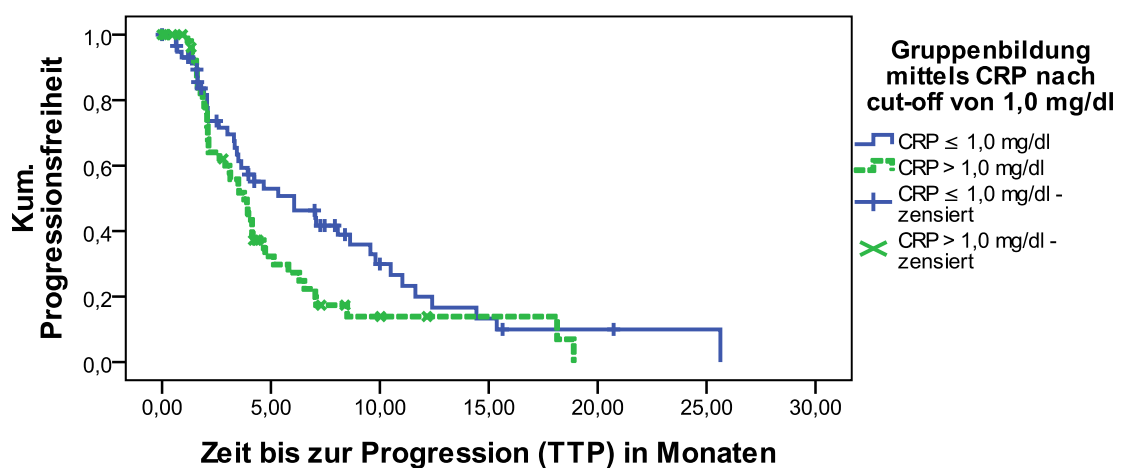


Abbildung 3-8: Kaplan-Meier-Schätzer für TTP in Bezug auf CRP-Konzentrationen vor Therapiebeginn, cut-off 1,0 mg/dl; n=115, TTP 6,1 vs. 3,8 Monate, p=0,062)

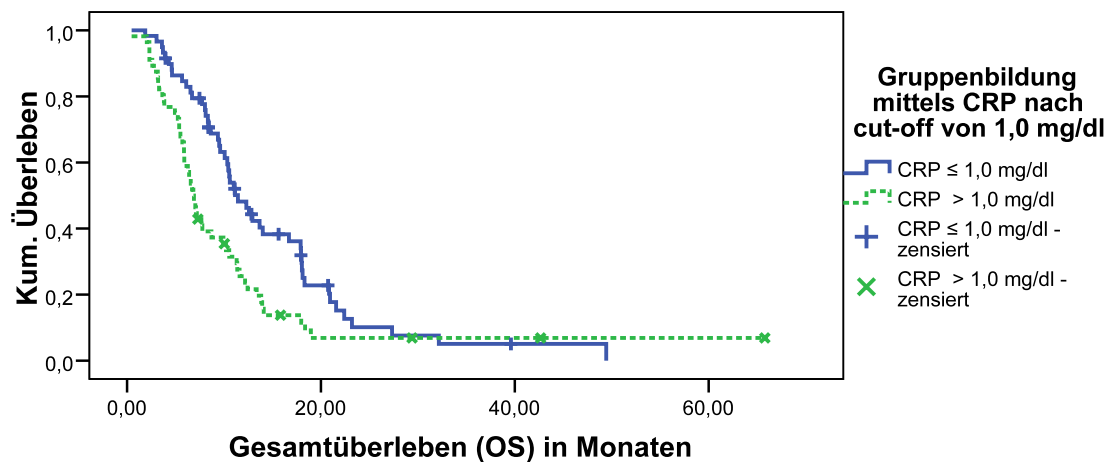


Abbildung 3-9: Kaplan-Meier-Schätzer des OS in Bezug auf CRP-Konzentrationen vor Therapiebeginn, cut-off 1,0 mg/dl; n=115, OS 11,4 vs. 6,8 Monate, p=0,009

Beim Gesamtbilirubin konnte mittels des Referenzwertes von 1,0 mg/dl eine sinnvolle Einteilung in Prognosegruppen für OS erreicht werden. Patienten mit normalen Werten wiesen ein signifikant höheres Gesamtüberleben und geringeres Risiko für Tod auf (9,7 vs. 7,2 Monate; HR 1,62; p=0,003; Abbildung 3-11). Getestet als kontinuierliche Variable (log[Bilirubin]) zeigte Bilirubin ebenfalls prognostisches Potential (HR 1,43, p<0,001). Im Hinblick auf TTP erreichte Gesamtbilirubin weder in Kategorien (4,9 vs. 4,4 Monate; HR 1,26; p=0,202; Abbildung 3-10) noch als log [Bilirubin] (HR 1,14; p=0,228) statistische Signifikanz.

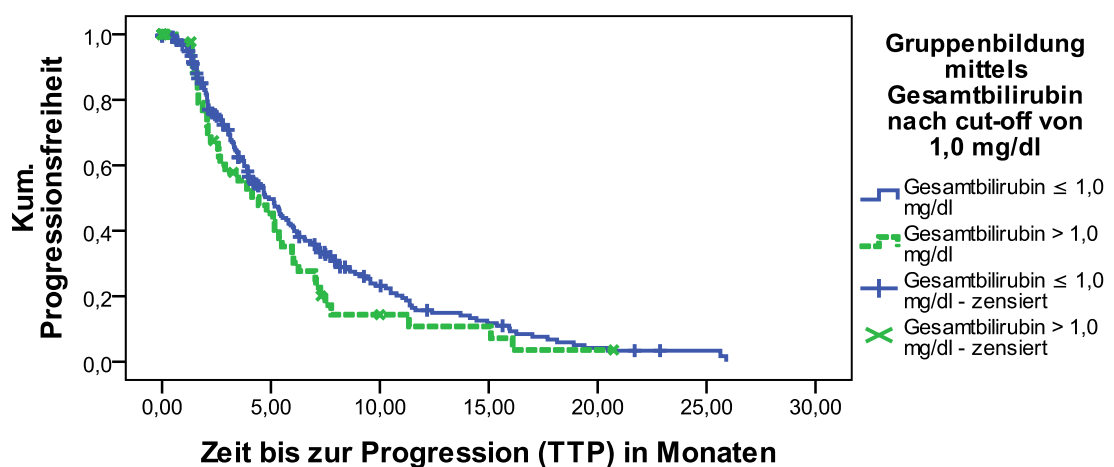


Abbildung 3-10: Kaplan-Meier-Schätzer für TTP in Bezug auf Konzentrationen des Gesamtbilirubins zu Therapiebeginn, cut-off 1,0 mg/dl; n=282, TTP: 4,9 vs. 4,4 Monate; HR 1,26; p=0,202)

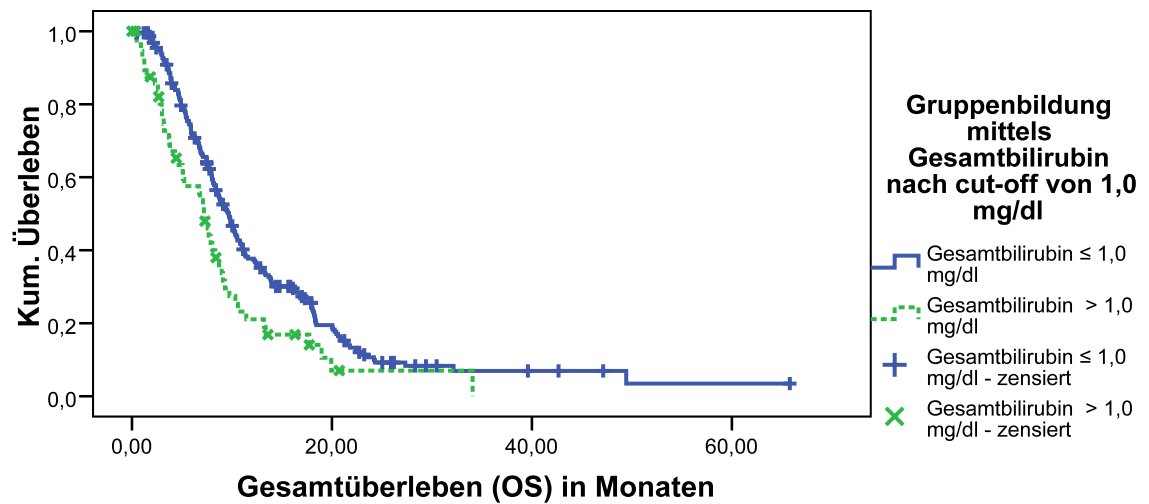


Abbildung 3-11: Kaplan-Meier-Schätzer des OS in Bezug auf Konzentrationen des Gesamtbilirubins zu Therapiebeginn, cut-off 1,0 mg/dl; n=282, OS: 9,7 vs. 7,2 Monate, p=0,003

Der Median für prätherapeutische CEA-Werte lag bei 4,5 ng/ml. Dieser cut-off erwies sich als angemessen zur Prognoseabschätzung hinsichtlich der TTP (6,1 vs. 3,5 Monate; HR 1,89; p<0,001; Abbildung 3-12). Die Transformation in log [CEA] schien ebenfalls adäquat (HR 1,11; p=0,004). Für das Gesamtüberleben konnte anhand des CEA keine sinnvolle Einteilung in Prognosegruppen erfolgen.

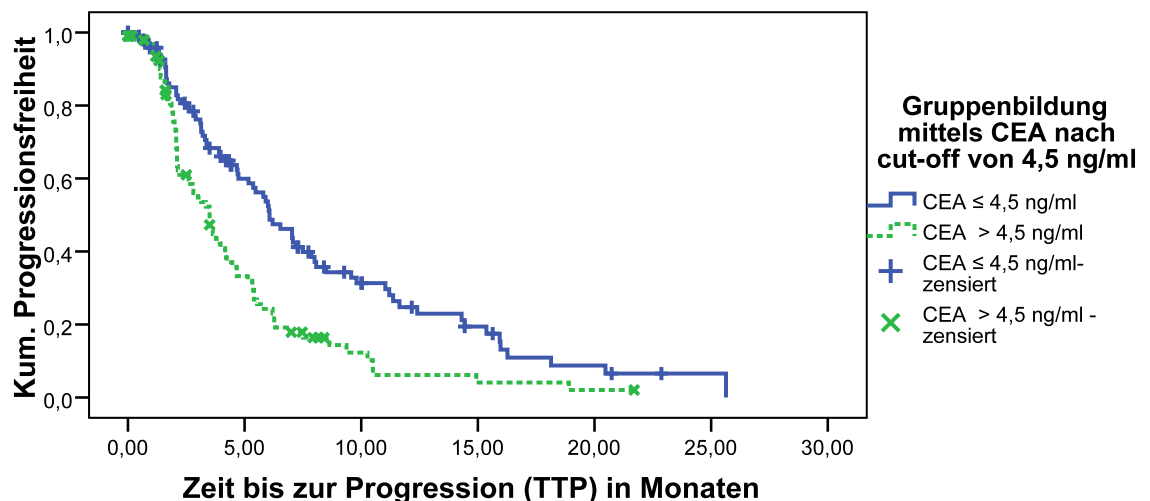


Abbildung 3-12: Kaplan-Meier-Schätzer für TTP in Bezug auf CEA-Konzentrationen vor Therapiebeginn, cut-off 4,5 ng/ml; n= 203, TTP: 6,1 vs. 3,5 Monate, p<0,001

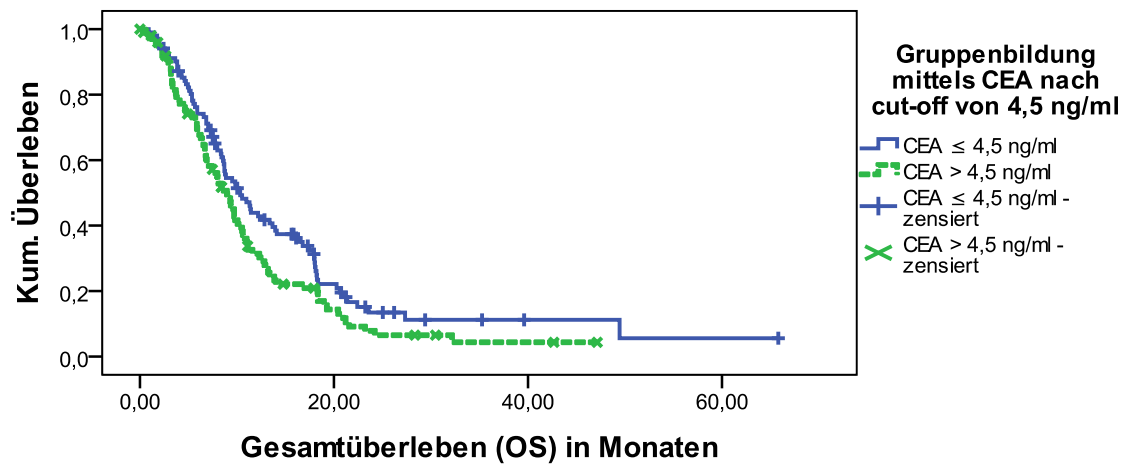


Abbildung 3-13: Kaplan-Meier-Schätzer für OS in Bezug auf CEA-Konzentrationen vor Therapiebeginn; cut-off 4,5 ng/ml; n=203, OS: 10,3 vs. 9,0 Monate, p=0,054.

Prätherapeutische Messungen des roten Blutfarbstoffes Hämoglobin erwiesen sich in diesem Kollektiv nicht als geeignete prognostische Faktoren.

### 3.2.2 MULTIVARIATE ANALYSE PROGNOSTISCHER FAKTOREN

Faktoren, die in der univariaten Analyse statistische Signifikanz aufwiesen ( $p < 0,05$ ), wurden in ein multivariates Modell der Coxschen Regressionsanalyse mit den Endpunkten TTP und OS einbezogen. Die Laborparameter CA 19-9, LDH, Bilirubin CRP und CEA wurden als kontinuierliche Variablen unter Verwendung des natürlichen Logarithmus behandelt. CRP und die CA 19-9 Elecsys® Messungen wurden auf Grund deutlich niedrigerer Fallzahlen unter Beibehaltung der jeweils übrigen Faktoren in eigenen Modellen geprüft.

In ein multivariates Modell mit TTP als Endpunkt wurden die Variablen Alter (Gruppenbildung nach Median: bis 63 Jahre vs. älter), Grading (G1 + G2 vs. G3 + G4), KPS (90-100% vs. 60-80%) sowie CA 19-9, LDH, CRP und CEA nach Transformation in den natürlichen Logarithmus aufgenommen.

Tabelle 3-7: Multivariate Analyse prognostischer Faktoren bei Therapiebeginn in Bezug auf TTP mit allen Parametern, n=133

Variable	HR (95% CI)	p
<b>Alter (Median: bis 63 Jahre vs. älter)</b>	0,66 (0,44 – 0,98)	<b>0,040</b>
<b>Grading (G1 + G2 vs. G3 + G4)</b>	1,07 (0,69 – 1,65)	0,766
<b>KPS (90 - 100% vs. 60% - 80%)</b>	1,30 (0,87 – 1,95)	0,208
<b>log [CA 19-9]</b>	1,18 (1,09 – 1,28)	<b>&lt;0,001</b>
<b>log [LDH]</b>	1,13 (0,64 – 2,00)	0,678
<b>log [CEA]</b>	1,07 (0,98 – 1,18)	0,115
<b>log [CA 19-9] Elecsys®* (n=84)</b>	1,08 (0,94 – 1,24)	0,257
<b>log [CRP]* (n=84)</b>	1,03 (0,82 – 1,30)	0,794

\*Berechnung auf Grund der deutlich niedrigeren Fallzahl in einem eigenen Modell unter Beibehaltung der übrigen Faktoren

Einen Überblick über die Ergebnisse der multivariaten Analyse mit dem klinischen Endpunkt TTP liefert Tabelle 3-7. Es lagen 133 komplette Fälle vor. Neben höherem Alter (HR 0,66; p=0,040) erwies sich log [CA 19-9] als höchst signifikanter, unabhängiger Prognosefaktor für TTP (HR 1,18; p<0,001).

Eine Subgruppenanalyse der ausschließlich mit Elecsys® gemessenen Tumormarkerwerte enthielt 84 Fälle. Hierbei konnte log [CA 19-9] keine unabhängige prognostische Signifikanz aufweisen (HR 1,08; p=0,257).

Auch log [CRP] zeigte sich im Hinblick auf TTP nach Adjustierung durch sämtliche übrigen o.g. sechs Variablen nicht signifikant (HR 1,03; p=0,794).

In Tabelle 3-8 fand eine Überprüfung von CA 19-9, LDH, CRP und CEA nach Umwandlung in den natürlichen Logarithmus in eigenen Coxschen Regressionsmodellen unter Korrektur durch die zuvor evaluierten klinischen Prognosefaktoren Alter (bis 63 Jahre vs. älter), Grading (G1 + G2 vs. G3 +G4) und KPS (90 – 100% vs. 60 - 80%) statt.

Tabelle 3-8: Multivariate Analyse der Laborparameter unter Einbeziehung der klinischen Faktoren Tumorstadium, KPS und Grading in getrennten Modellen in Bezug auf TTP

Variable (n=203)	HR (95% CI)	p	Variable (n=105)	HR (95% CI)	p
Alter	0,66 (0,48 – 0,91)	<b>0,011</b>	Alter	0,64 (0,41- 1,01)	0,058
Grading	1,40 (1,01 – 1,94)	<b>0,047</b>	Grading	1,08 (0,68 – 1,72)	0,744
KPS	1,47 (1,06 – 2,05)	<b>0,022</b>	KPS	1,54 (0,93 – 2,56)	0,097
<b>log [CA 19-9], alle Patienten</b>	<b>1,11 (1,04 – 1,19)</b>	<b>0,003</b>	<b>log [CA 19-9], Elecsys®</b>	<b>1,19 (1,08 – 1,32)</b>	<b>&lt;0,001</b>

Variable (n=186)	HR (95% CI)	p	Variable (n=101)	HR (95% CI)	p
Alter	0,64 (0,45 – 0,89)	<b>0,008</b>	Alter	0,53 (0,33 – 0,85)	<b>0,009</b>
Grading	1,32 (0,93 – 1,87)	0,121	Grading	1,25 (0,75 – 2,09)	0,399
KPS	1,56 (1,10 – 2,21)	0,012	KPS	1,70 (1,03 – 2,81)	<b>0,039</b>
<b>log [LDH]</b>	<b>1,47 (1,02 – 2,12)</b>	<b>0,048</b>	<b>log [CRP]</b>	<b>1,18 (0,97 – 1,45)</b>	<b>0,105</b>

Variable (n=170)	HR (95% CI)	p
Alter	0,59 (0,41 – 0,85)	<b>0,005</b>
Grading	1,44 (1,00 – 2,09)	0,052
KPS	1,30 (0,90 – 1,89)	0,164
<b>log [CEA]</b>	<b>1,10 (1,03 – 1,18)</b>	<b>0,007</b>

Wurden alle CA 19-9 Messungen einbezogen, fielen in einem Modell mit 203 Patienten alle verwendeten Variablen als unabhängige Prognosefaktoren auf, wobei log [CA 19-9] die höchste statistische Signifikanz aufwies (HR 1,11; p=0,003). Wurden dagegen nur die mit Elecsys ® ermittelten Werte integriert, zeigt sich lediglich log [CA 19-9] als signifikantes Merkmal (HR 1,19; p<0,001).

Für log [LDH] konnte nach Adjustierung durch die klinischen Variablen mit 186 Fällen neben dem Alter (HR 0,64,  $p=0,008$ ) grenzwertige Signifikanz berechnet werden (HR 1,47;  $p=0,048$ ), nicht dagegen für log [CRP] (HR 1,18;  $p=1,05$ ) bei 101 Patienten.

Log [CEA] stellte sich neben dem Alter (HR 0,59;  $p=0,005$ ) bei 170 Fällen als unabhängiger Prognosefaktor dar (HR 1,10;  $p=0,007$ ).

In ein multivariates Modell der Cox-Regression mit dem Endpunkt OS wurden die klinischen Variablen Tumorstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert), Grading (G1 + G2 vs. G3 + G4) und KPS (90 -100% vs. 60-80%) sowie CA 19-9, LDH, Bilirubin und CRP nach Transformation in den natürlichen Logarithmus aufgenommen (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Multivariate Analyse prognostischer Faktoren bei Therapiebeginn in Bezug auf OS mit allen Parametern,  $n=183$

Variable	HR (95% CI)	p
<b>Tumorstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert)</b>	1,56 (1,03 - 2,35)	<b>0,036</b>
<b>Grading (G1 + G2 vs. G3 + G4)</b>	1,32 (0,94 - 1,85)	0,107
<b>KPS (90% + 100% vs. 60%-80%)</b>	1,91 (1,37 - 2,67)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>log [CA 19-9]</b>	1,02 (0,95 - 1,10)	0,581
<b>log [LDH]</b>	1,21 (0,83 - 1,75)	0,321
<b>log [Bilirubin]</b>	1,83 (1,43 - 2,36)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>log [CA 19-9] Elecsys®* (n=102)</b>	1,04 (0,94 - 1,50)	0,429
<b>log [CRP]* (n=93)</b>	1,32 (1,06 - 1,63)	<b>0,011</b>

\*Berechnung auf Grund der deutlich niedrigeren Fallzahl in einem eigenen Modell unter Beibehaltung der übrigen Faktoren

In ein Modell mit den Parametern Tumorstadium, Grading, KPS, log [CA 19-9], log [LDH] und log [Bilirubin] konnten insgesamt 183 komplette Fälle einbezogen werden. Metastasierung (HR 1,56;  $p=0,036$ ), ein KPS von 60-80 (HR 1,91;  $p<0,001$ ) sowie log [Bilirubin] (HR 1,83;  $p<0,001$ ) erwiesen sich als unabhängige prognostische Faktoren mit einem erhöhten Risiko für Tod.

Unter Beibehaltung der übrigen Faktoren konnte bei 102 Patienten keine unabhängige prognostische Relevanz für log [CA 19-9] mit Elecsys® nachgewiesen



werden, wohl aber für ein Modell mit log [CRP] mit 93 kompletten Fällen (HR 1,32; p=0,011). Neben CRP erreichten hier Gruppen KPS (HR 2,21; p=0,002) sowie log [Bili] (HR=2,30; p<0,001) statistische Signifikanz.

In einem folgenden Schritt wurden die Laborparameter CA 19-9, LDH, Bilirubin, CRP und CEA nach Transformation in den natürlichen Logarithmus in eigene Modelle mit den aus der univariaten Analyse gewonnenen Prognosefaktoren Tumorstadium, KPS und Grading integriert (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Multivariate Analyse der Laborparameter unter Einbeziehung der klinischen Faktoren Tumorstadium, KPS und Grading in getrennten Modellen in Bezug auf OS

Variable (n=217)	HR (95% CI)	p	Variable (n=111)	HR (95% CI)	p
Tumorstadium	1,84 (1,23 – 2,77)	<b>0,003</b>	Tumorstadium	1,50 (0,84 – 2,67)	0,171
Grading	1,65 (1,21 – 2,23)	<b>0,001</b>	Grading	1,37 (0,89 – 2,12)	0,155
KPS	1,64 (1,20 – 2,22)	<b>0,002</b>	KPS	2,07 (1,31 – 3,28)	0,002
<b>log [CA 19-9], alle Patienten</b>	<b>1,05 (0,98 – 1,12)</b>	<b>0,161</b>	<b>log [CA 19-9], Elecsys®</b>	<b>1,13 (1,03 – 1,24)</b>	<b>0,008</b>

Variable (n=197)	HR (95% CI)	p	Variable (n=105)	HR (95% CI)	p
Tumorstadium	1,60 (1,09 – 2,36)	<b>0,018</b>	Tumorstadium	1,56 (0,94 – 2,60)	0,084
Grading	1,35 (0,98 – 1,86)	0,063	Grading	1,30 (0,82 – 2,05)	0,261
KPS	1,55 (1,12 – 2,15)	<b>0,008</b>	KPS	2,01 (1,26 – 3,21)	<b>0,003</b>
<b>log [LDH]</b>	<b>1,58 (1,10 – 2,27)</b>	<b>0,013</b>	<b>log [CRP]</b>	<b>1,36 (1,10 – 1,67)</b>	<b>0,004</b>

Variable (n=225)	HR (95% CI)	p
Tumorstadium	1,52 (1,04 – 2,22)	0,029
Grading	1,37 (1,02 – 1,85)	0,036
KPS	1,44 (1,07 – 1,94)	0,017
<b>log [Bili]</b>	<b>1,40 (1,15 – 1,71)</b>	<b>0,001</b>

Im Modell für die prätherapeutischen CA 19-9 Werte (alle Patienten, verschiedene Test-Kits) ließ sich kein unabhängiger prognostischer Stellenwert zeigen, wohl aber für die mit Elecsys® getesteten Marker (HR 1,13; p=0,008). Auch LDH (HR 1,59; p=0,012), CRP (HR 1,36, p=0,004) und Bilirubin (HR 1,41; p=0,001) erwiesen sich in eigenen Modellen unter Einbeziehung weiterer klinischer Merkmale als unabhängige Prognosefaktoren.

### 3.3 PROGNOTISCHER STELLENWERT DER CA 19-9 KINETIK UNTER ERSTLINIEN-CHEMOTHERAPIE MITTELS CUT-OFF

Im folgenden Abschnitt wurde die Aussagekraft von seriellen CA 19-9 Messungen unter Erstlinien-Chemotherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) und die Zeit bis zur Progression (TTP) evaluiert.

#### 3.3.1 PROGNOTISCHER STELLENWERT DER CA 19-9 KINETIK ZUM ENDE DES 1. ZYKLUS (TAG 28±8)

Tabelle 3-11: CA 19-9 Kinetik zum Ende des 1. Zyklus (Tag 28±8)

CA 19-9 Rückgang	n	Overall survival (OS)			Time to progression (TTP)		
		OS Median, Monate	p	HR (95%CI)	TTP Median, Monate	p	HR (95%CI)
<b>Gesamtkollektiv (n=138)</b>							
≥ 25%	50	9,3		1,18	5,5		1,40
< 25%	88	8,3	0,385	(0,81 – 1,72)	4,1	0,088	(0,95 – 2,08)
≥ 50%	22	12,4		1,29	7,1		1,73
< 50%	116	8,3	0,327	(0,80 – 2,10)	4,1	<b>0,036</b>	(1,03 – 2,91)
<b>Elecsys® (n=73)</b>							
≥ 25%	21	10,8		1,15	7,0		1,57
< 25%	52	8,6	0,637	(0,65 – 2,02)	3,9	0,129	(0,87 – 2,85)
≥ 50%	8	12,4		1,30	7,1		1,82
< 50%	65	8,3	0,517	(0,59 – 2,87)	4,1	0,162	(0,77 – 4,29)
<b>Validierung* Gesamtkollektiv (n=109)</b>							
≥ 25%	42	9,9		1,42	4,4		1,64
< 25%	67	7,2	0,106	(0,93 – 2,18)	3,2	<b>0,027</b>	(1,05 – 2,56)
≥ 50%	18	13,2		1,78	7,6		2,13
< 50%	91	7,2	<b>0,037</b>	(1,03 – 3,01)	3,2	<b>0,011</b>	(1,17 – 3,88)
<b>Validierung* Elecsys® (n=61)</b>							
≥ 25%	19	11,5		1,22	6,1		1,58
< 25%	42	8,4	0,527	(0,66 – 2,25)	3,2	0,159	(0,83 – 3,01)
≥ 50%	6	13,2		1,62	7,6		2,17
< 50%	55	7,7	0,313	(0,63 – 4,14)	3,2	0,133	(0,77 – 6,17)

\*Validierung: Landmark Tag 28 ± 8; Gesamtbilirubin ≤1,5 mg/dl; CA 19-9 ≥ 37,0 U/ml

Tabelle 3-11 gibt einen Überblick über die CA 19-9 Kinetik mit den gewählten cut-offs (25% bzw. 50%) in den jeweiligen Subgruppen am Ende des 1. Zyklus (Tag 28±8).

Zwischen 28,8% (Gruppe: Validierung Elecsys®) und 38,5% der Patienten (Gruppe: Validierung Gesamtkollektiv) erreichten einen Rückgang um mindestens 25% bis zu diesem Zeitraum. Der Anteil von Patienten mit einem Absinken des CA 19-9 um mindestens 50% variierte zwischen 9,8% (Gruppe: Validierung Elecsys®) und 16,5% (Gruppe: Validierung Gesamtkollektiv).

Signifikante Unterschiede ergaben sich für einen cut-off von 50% in der Gruppe Gesamtkollektiv in Bezug auf TTP (7,1 vs. 4,1 Monate;  $p=0,036$ ; HR 1,73), für einen cut-off von 25% in der Gruppe Validierung Gesamtkollektiv, ebenfalls hinsichtlich der TTP (4,4 vs. 3,2 Monate;  $p=0,027$ ; HR 1,64), sowie für einen cut-off von 50% in der Gruppe Validierung Gesamtkollektiv für OS (13,2 vs. 7,2 Monate;  $p=0,037$ ; HR 1,78) und TTP (7,6 vs. 3,2 Monate;  $p=0,011$ ; HR 2,13). In den Subgruppen der ausschließlich mit Elecsys® gemessenen Werte konnten bei kleineren Fallzahlen (73 bzw. 61) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kategorien festgestellt werden.

### 3.3.2 PROGNOTISCHER STELLENWERT DER CA 19-9 KINETIK ZUM ENDE DES 2. ZYKLUS (TAG 56±8)

Tabelle 3-12: CA 19-9 Kinetik zum Ende des 2. Zyklus (Tag 56±8)

CA 19-9 Rückgang	n	Overall survival (OS)			Time to progression (TTP)		
		OS Median, Monate	p	HR (95%CI)	TTP Median, Monate	p	HR (95%CI)
<b>Gesamtkollektiv (n=119)</b>							
≥ 25%	79	11,9		1,48	6,0		1,37
< 25%	40	8,4	0,071	(0,96 – 2,26)	5,1	0,163	(0,88 – 2,14)
≥ 50%	56	11,1		1,12	5,5		1,02
< 50%	63	9,5	0,615	(0,73 – 1,68)	5,5	0,924	(0,67 – 1,55)
<b>Elecsys® (n=64)</b>							
≥ 25%	42	13,4		1,83	7,1		1,84
< 25%	22	8,6	<b>0,040</b>	(1,02 – 3,29)	4,7	0,052	(0,98 – 3,47)
≥ 50%	25	12,4		1,13	6,6		0,95
< 50%	39	9,5	0,687	(0,62 – 2,09)	7,0	0,853	(0,52 – 1,71)
<b>Validierung* Gesamtkollektiv (n=97)</b>							
≥ 25%	68	10,6		2,06	3,8		1,78
< 25%	29	6,2	<b>0,003</b>	(1,27 – 3,35)	2,8	<b>0,024</b>	(1,07 – 2,97)
≥ 50%	47	10,6		1,36	3,6		1,10
< 50%	50	6,8	0,189	(0,86 – 2,16)	3,5	0,682	(0,70 – 1,74)
<b>Validierung* Elecsys® (n=51)</b>							
≥ 25%	36	11,8		2,70	5,9		1,93
< 25%	15	6,8	<b>0,004</b>	(1,34 – 5,45)	2,8	0,071	(0,93 – 4,02)
≥ 50%	21	11,8		1,36	5,2		1,04
< 50%	30	7,5	0,364	(0,70 – 2,67)	7,7	0,906	(0,53 – 2,03)

\*Validierung: Landmark Tag 56 ± 8; Gesamtbilirubin ≤1,5 mg/dl; CA 19-9 ≥ 37,0 U/ml

Tabelle 3-12 gibt einen Überblick über die CA 19-9 Kinetik zum Ende des 2. Zyklus (Tag 56 ±8).

Einen CA 19-9 Rückgang um mindestens 25% in Bezug auf den prätherapeutischen Baseline-Wert zeigten zwischen 65,6% (Gruppe Elecsys®) und 70,6% der Patienten (Gruppe Validierung Elecsys®). Das Kriterium einer Halbierung der

prätherapeutischen Tumormarkerwerte erreichten zwischen 39,1% (Gruppe Elecsys®) und 48,5% (Gruppe Validierung Gesamtkollektiv) der eingeschlossenen Patienten.

Personen, die gegen Ende des zweiten Zyklus eine Reduzierung ihrer CA 19-9 Werte um wenigstens 25% aufweisen konnten, fielen in drei Subgruppen durch ein verbessertes Gesamtüberleben (OS) auf: Gruppe Elecsys® (13,4 vs. 8,6 Monate;  $p=0,040$ ; HR 1,83), Gruppe Validierung Gesamtkollektiv (10,6 vs. 6,2 Monate;  $p=0,003$ ; HR 2,06) sowie Gruppe Validierung Elecsys® (11,8 vs. 6,8 Monate;  $p=0,004$ ; HR 2,70). In Bezug auf die TTP konnte ein statistisch signifikanter Unterschied bei einem cut-off von 25% für den Tumormarkerrückgang in der Gruppe Validierung Gesamtkollektiv zwischen den beiden Kategorien nachgewiesen werden: 3,8 vs. 2,8 Monate;  $p=0,024$ ; HR 1,78. Diese Beobachtung ließ sich allerdings in der kleineren Gruppe ( $n=51$ ) der ausschließlich mit Elecsys® getesteten Personen nicht reproduzieren.

Mit einem cut-off von 50% konnten in keiner der Subgruppenanalysen signifikante Abweichungen gezeigt werden.

### 3.3.3 PROGNOTISCHER STELLENWERT DER CA 19-9 KINETIK INNERHALB ZYKLUS 1+2 (TAG 20-64)

Tabelle 3-13: CA 19-9 Kinetik innerhalb Zyklus 1+2 (Tag 20-64)

CA 19-9 Rückgang	n	Overall survival (OS)			Time to progression (TTP)		
		OS Median, Monate	p	HR (95%CI)	TTP Median, Monate	p	HR (95%CI)
<b>Gesamtkollektiv (n=186)</b>							
≥ 25%	110	11,9		1,62	5,8		1,49
< 25%	76	8,2	<b>0,003</b>	(1,17 – 2,25)	4,4	<b>0,018</b>	(1,01 – 2,09)
≥ 50%	77	11,9		1,34	5,5		1,16
< 50%	109	8,8	0,076	(0,97 – 1,87)	5,4	0,372	(0,84 – 1,61)
<b>Elecsys® (n=83)</b>							
≥ 25%	46	13,4		2,03	7,0		2,18
< 25%	37	8,6	<b>0,004</b>	(1,24 – 3,33)	2,6	<b>0,003</b>	(1,28 – 3,72)
≥ 50%	27	12,4		1,36	5,8		1,08
< 50%	56	9,5	0,259	(0,79 – 2,34)	6,1	0,785	(0,63 – 1,83)
<b>Validierung* Gesamtkollektiv (n=138)</b>							
≥ 25%	89	11,3		2,12	3,8		1,69
< 25%	49	6,2	<b>&lt;0,001</b>	(1,44 – 3,14)	2,8	<b>0,011</b>	(1,12 – 2,55)
≥ 50%	59	11,3		1,51	3,6		1,14
< 50%	79	6,8	<b>0,032</b>	(1,03 – 2,22)	3,5	0,508	(0,78 – 1,66)
<b>Validierung* Elecsys® (n=64)</b>							
≥ 25%	39	11,8		2,52	5,9		2,11
< 25%	25	7,5	<b>0,001</b>	(1,40 – 4,52)	2,8	<b>0,016</b>	(1,13 – 3,95)
≥ 50%	22	11,8		1,57	4,7		1,11
< 50%	42	7,6	0,146	(0,85 – 2,88)	4,7	0,748	(0,60 – 2,04)

\*Validierung: Landmark Tag 56 ± 8; Gesamtbilirubin ≤1,5 mg/dl; CA 19-9 ≥ 37,0 U/ml

Nach der Evaluation der CA 19-9 Kinetik zu festen Zeitpunkten sollte auch das Erreichen eines CA 19-9 Nadir zu einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb der ersten beiden Chemotherapiezyklen (Tag 20 – 64) in Hinblick auf die prognostische Relevanz für das Gesamtüberleben (OS) und die Zeit bis zur Progression (TTP) untersucht werden (siehe Tabelle 3-13).

Einen Rückgang um 25% bezogen auf den Wert bei Baseline konnten zwischen 55,4% (Gruppe Elecsys®) und 64,5% (Gruppe Validierung Gesamtkollektiv) der Patienten aufweisen, zwischen 32,5% (Gruppe Elecsys®) und 42,7% (Gruppe Validierung Gesamtkollektiv) erreichten mindestens eine Halbierung der prätherapeutischen Tumormarkerwerte.

Der cut-off eines Rückgangs um wenigstens 25% erwies sich als robust mit statistisch signifikanten Unterschieden hinsichtlich OS und TTP in allen Subgruppenanalysen. Der cut-off von 50% zeigte lediglich in einer Subgruppenanalyse (Validierung Gesamtkollektiv) statistische Signifikanz als Prognosefaktor in Bezug auf das OS: 11,3 vs. 6,8 Monate;  $p=0,032$ ; HR 1,51.

Der cut-off von 25% erreichte in den Analysen zur Validierung sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der Subgruppe Elecsys® in Bezug auf OS und TTP statistische Signifikanz (siehe Abbildung 3-14 und Abbildung 3-15) und wurde daher zusammen mit den klinischen Merkmalen CA 19-9 bei Therapiebeginn ( $\log$  [CA 19-9]), Tumorstadium, Grading und KPS für OS,  $\log$  [CA 19-9], Alter, Grading und KPS für TTP in multivariate Modelle der Coxschen Regressionsanalyse einbezogen.

Tabelle 3-14: Multivariate Analyse eines CA 19-9 Rückgangs um 25% unter Chemotherapie innerhalb Zyklus 1+ 2 (Tag 20-64) in Bezug auf OS

Variable (n=113)	HR (95% CI)	p	Variable (n=61)	HR (95% CI)	p
<b>log [CA 19-9]</b>	1,10 (0,98 – 1,24)	0,110	<b>log [CA 19-9]</b>	1,17 (1,01 – 1,36)	<b>0,041</b>
<b>Tumorstadium</b>	1,05 (0,55 – 1,99)	0,888	<b>Tumorstadium</b>	0,83 (0,24 – 2,80)	0,761
<b>Grading</b>	1,66 (1,09 – 2,54)	<b>0,019</b>	<b>Grading</b>	1,27 (0,68 – 2,37)	0,461
<b>KPS</b>	1,72 (1,08 – 2,72)	<b>0,022</b>	<b>KPS</b>	1,60 (0,69 – 3,71)	0,278
<b>CA 19-9 Rückgang um 25%, Validierung Gesamtkollektiv</b>	2,40 (1,54 – 3,74)	<b>&lt;0,001</b>	<b>CA 19-9 Rückgang um 25%, Validierung Elecsys®</b>	2,94 (1,61 – 5,32)	<b>&lt;0,001</b>



Hierbei konnte in der Gruppe Validierung Gesamtkollektiv mit 113 kompletten Fällen eine Verringerung des CA 19-9 um 25% innerhalb der ersten beiden Zyklen unter Chemotherapie als unabhängiger, prognostischer Faktor ermittelt werden (siehe Tabelle 3-14). Patienten mit Tumormarkerrückgängen um weniger als 25% (HR 2,40;  $p=0,001$ ), schlecht bzw. undifferenzierten Karzinomen (G3 + G4) (HR 1,66;  $p=0,030$ ) und einem KPS < 90% (HR 1,72;  $p=0,022$ ) besaßen demnach ein signifikant höheres Risiko für den Endpunkt Tod. Log [CA 19-9] konnte in diesem Modell jedoch keine unabhängige Aussagkraft für den Endpunkt OS zeigen.

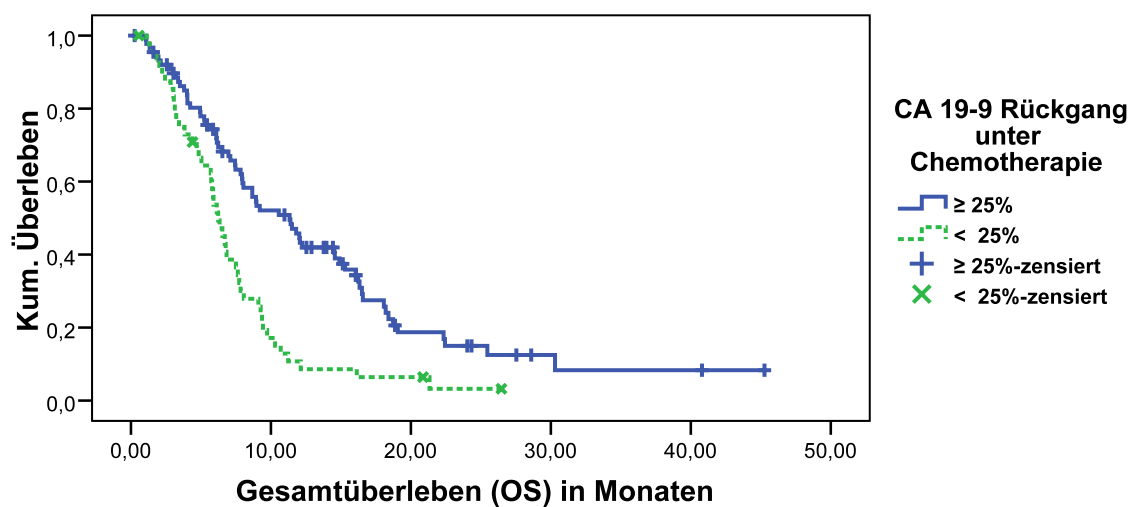


Abbildung 3-14: Kaplan-Meier-Schätzer des OS in Bezug auf Gruppenbildung nach CA 19-9 Rückgang um 25%, Gruppe Validierung Gesamtkollektiv ( $n=138$ ); OS: 11,3 vs. 6,2 Monate;  $p<0,001$

Auch in der Gruppe Validierung Elecsys® mit 61 kompletten Fällen zeigte sich ein CA 19-9 Rückgang um 25% als signifikanter Prognosefaktor bezüglich des Gesamtüberlebens gegenüber Patienten mit geringerem Rückgang (HR 2,94;  $p=0,001$ ), in diesem Modell erreichte neben der CA 19-9 Kinetik auch das Baseline-CA 19-9 statistische Signifikanz (HR 1,17;  $p=0,041$ ).

Tabelle 3-15: Multivariate Analyse eines CA 19-9 Rückgangs um 25% unter Chemotherapie innerhalb Zyklus 1+2 (Tag 20-64) in Bezug auf TTP

<b>Variable (n=115)</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>p</b>	<b>Variable (n=61)</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>p</b>
<b>log [CA 19-9]</b>	1,17 (1,04 – 1,30)	<b>0,008</b>	<b>log [CA 19-9]</b>	1,35 (1,15 – 1,57)	<b>&lt;0,001</b>
Alter	0,72 (0,47 – 1,11)	1,137	Alter	0,66 (0,36 – 1,21)	0,176
Grading	1,47 (0,95 – 2,26)	0,081	Grading	1,17 (0,56 – 2,27)	1,117
KPS	1,37 (0,86 – 2,18)	0,190	KPS	0,78 (0,33 – 1,82)	0,558
<b>CA 19-9 Rückgang um 25%, Validierung Gesamtkollektiv</b>	2,34 (1,44 – 3,82)	<b>0,001</b>	<b>CA 19-9 Rückgang um 25%, Validierung Elecsys®</b>	3,05 (1,54 – 6,03)	<b>&lt;0,001</b>

In Bezug auf TTP zeigte sich ein Rückgang des CA 19-9 um 25% innerhalb der ersten beiden Zyklen unter Chemotherapie in der Gruppe Validierung Gesamtkollektiv mit 115 kompletten Fällen als signifikanter Prognosefaktor (Tabelle 3-15). In diesem Modell wiesen Patienten ohne Biomarkeransprechen (Rückgang <25%) (HR 2,34; p=0,001) und erhöhtem CA 19-9 bei Therapiebeginn (HR 1,17; p=0,008) ein signifikant höheres Risiko für Tumorprogression auf.

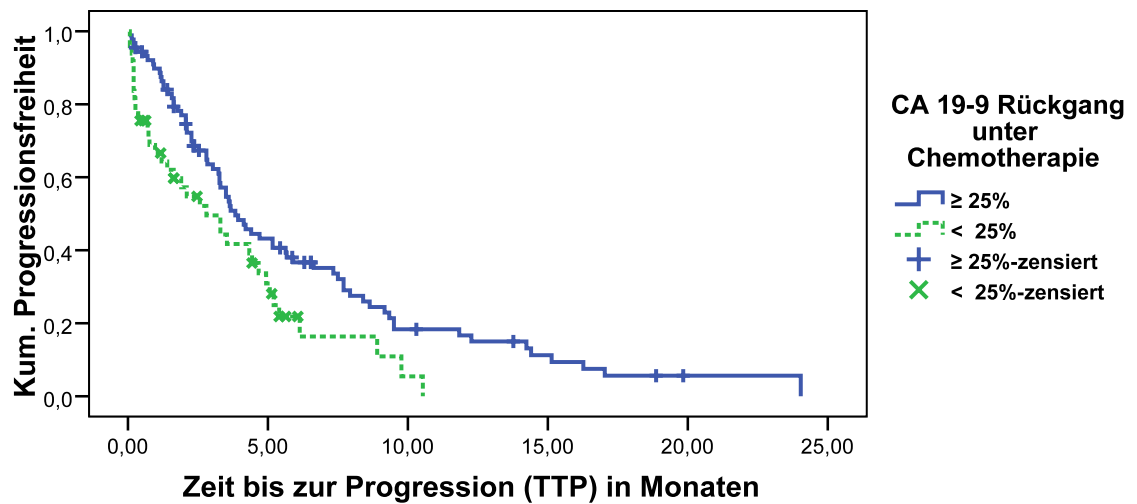


Abbildung 3-15: Kaplan-Meier-Schätzer für TTP in Bezug auf Gruppenbildung nach CA 19-9 Rückgang um 25%; Gruppe Validierung Gesamtkollektiv (n=138); TTP: 3,8 vs. 2,8 Monate; p=0,011

Ähnlich des Gesamtüberlebens, erwies sich ein CA 19-9 Abfall um 25% auch in der Subgruppe Validierung Elecsys® als signifikanter Prognosefaktor bezüglich der Zeit bis zur Progression gegenüber Patienten mit fehlendem (Rückgang  $< 25\%$ ) Tumormarkeransprechen (HR=3,05;  $p < 0,001$ ) und höheren CA 19-9 Spiegeln bei Therapiebeginn (HR=1,35;  $p < 0,001$ ).

### 3.4 EINFÜHRUNG EINES MODELLS MIT CA 19-9 ALS „TIME-VARYING COVARIATE“ IN DIE ANALYSE DER TUMORMARKER-KINETIK

Die im folgenden Kapitel dargestellten Ergebnisse wurden in enger Zusammenarbeit mit Rüdiger P. Laubender aus dem Institut für Epidemiologie und Biometrie (IBE) der LMU München, (Direktor Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Mansmann), erstellt.

#### 3.4.1 EINFLUSS DES CA 19-9 ALS „TIME-VARYING COVARIATE“ IN BEZUG AUF DIE ZEIT BIS ZUR TUMORPROGRESSION (TTP)

Tabelle 3-16: Einfluss des CA 19-9 (log [CA 19-9]) als „time-varying Covariate“ auf TTP in uni- und multivariater Cox Regressionsanalyse

Variable	HR	95%CI	p
<b>TTP (univariat)</b>			
log [CA 19-9] (n=69)	1,48	1,28 – 1,71	<b>&lt;0,001</b>
Behandlung (Mono vs. Kombi) (n=68)	1,16	0,63 – 2,14	0,64
Alter (n=69)	0,97	0,94 – 1,00	<b>0,04</b>
Geschlecht (n=69)	1,04	0,57 – 1,91	0,89
KPS (n=68)	1,00	0,96 – 1,04	0,88
Tumorstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert) (n=69)	0,41	0,10 – 1,73	0,23
<b>TTP (multivariat) (n=67)</b>			
<b>Rückwärtselimination:</b>			
log [CA 19-9]	1,45	1,26 – 1,68	<b>&lt; 0,001</b>
Alter	0,97	0,94 – 1,00	0,06
<b>Adjustierung durch alle Faktoren</b>			
log [CA 19-9]	1,55	1,32 – 1,81	<b>&lt;0,001</b>
Alter	0,97	0,94 – 1,00	<b>0,08</b>
Geschlecht	1,08	0,52 – 2,26	0,83
KPS	1,02	0,97 – 1,06	0,49
Behandlung (Mono vs. Kombi)	0,57	0,27 – 1,22	0,15
Tumorstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert)	0,21	0,05 – 0,97	0,05

Tabelle 3-16 bietet einen Überblick über die Analysen der CA 19-9 Kinetik unter Chemotherapie mit dem Endpunkt TTP, wobei der Tumormarker mit mindestens drei Messzeitpunkten als „time-varying Covariate“ in uni- und multivariate Cox-Modelle eingeführt wurde. Es zeigte sich in der univariaten Testung ein signifikanter Stellenwert für CA 19-9 unter Verwendung des natürlichen Logarithmus der Messungen ( $\log [CA\ 19-9]$  in Bezug auf TTP (HR 1,48;  $p < 0,001$ ).

Insgesamt konnten 67 komplette Fälle in ein multivariates Cox Modell eingeschlossen werden, 52 davon (78%) hatten einen dokumentierten Progress ihrer Grunderkrankung nach den RECIST-Kriterien. Bei Verwendung der Rückwärtselimination fand lediglich eine Korrektur um die Variable Alter statt, die HR verminderte sich auf 1,45 ( $p < 0,001$ ). Die Adjustierung um alle prognostisch relevanten Faktoren ergab eine HR von 1,55 ( $p < 0,001$ ) für  $\log [CA\ 19-9]$ .

Die statistische Interpretation und klinische Aussagekraft dieser Werte soll anhand der im Folgenden dargestellten Grafiken (Abbildung 3-16) verdeutlicht werden.

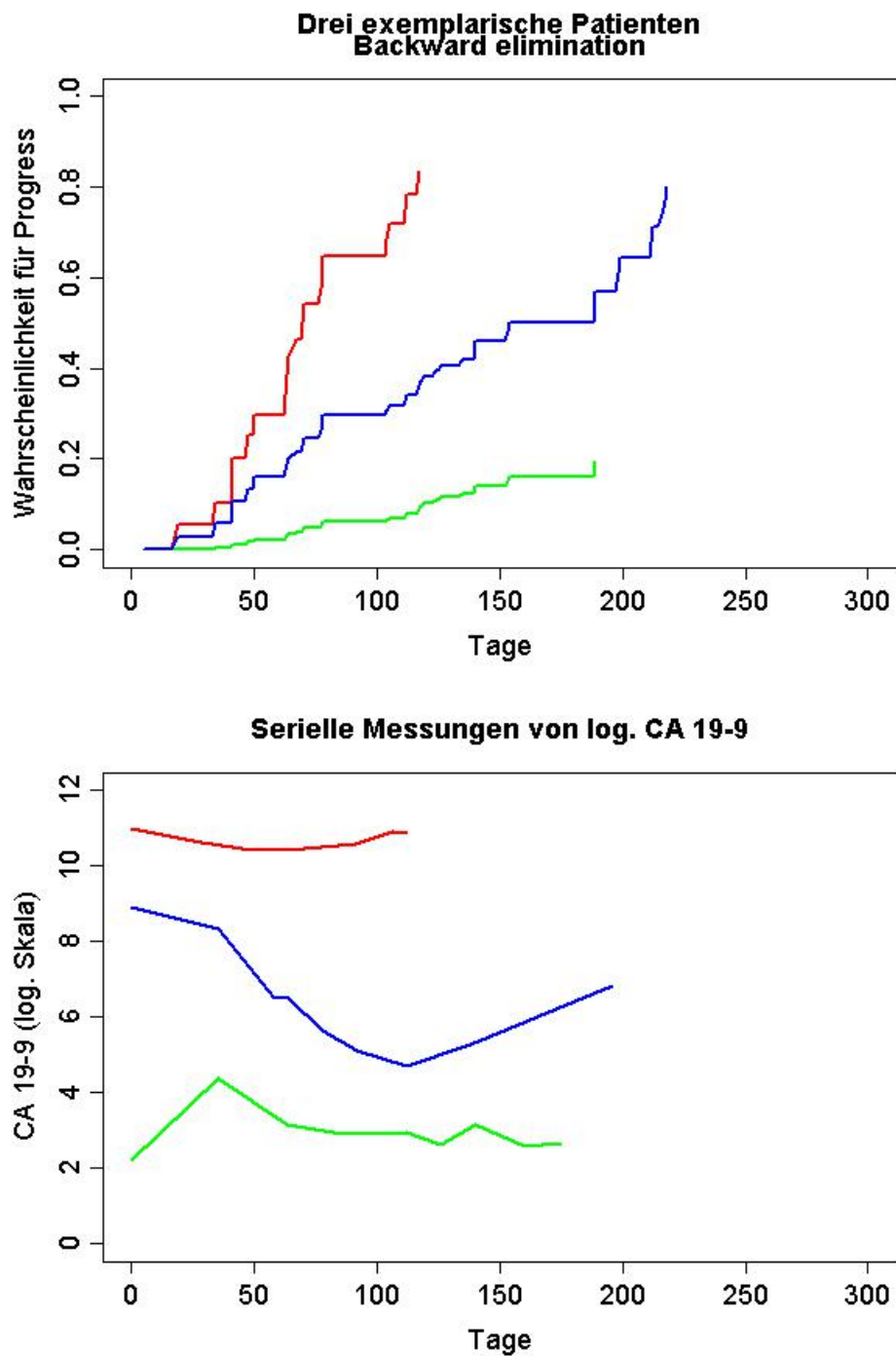


Abbildung 3-16: Serielle CA 19-9 Messungen ( $\log$  [CA 19-9]) und zugehöriger Verlauf des Risikos für Progress für drei exemplarische Patienten für den Endpunkt TTP

Die obere Abbildung zeigt das individuelle Risiko für Progress (y-Achse) über die Zeit (x-Achse) für drei Patienten. In der unteren Darstellung sind die CA 19-9 Verläufe unter Chemotherapie unter Verwendung des natürlichen Logarithmus ( $\log$  [CA 19-9]) dargestellt.

In die Berechnungen der Risikokurven über die Zeit floss mit jedem neuen Messzeitpunkt die Information über die CA 19-9 Veränderungen in Form von  $\log [CA\ 19-9]$  ein. Dieses Cox-Modell verwendete  $\log [CA\ 19-9]$  als Stufenfunktion mit Anpassungen zu den Messzeitpunkten. Sinkende CA 19-9 Werte ließen also die Steigung der Risikokurve abflachen, während wachsende Werte zu einem steileren Anstieg der Risikokurve führten.

In der oberen Abbildung mit Rückwärtselimination fand eine Korrektur des  $\log [CA\ 19-9]$  um die Variable Alter statt (HR 1,55;  $p < 0,001$ ), eine Adjustierung um alle Faktoren ergab eine HR von 1,45;  $p < 0,001$  (siehe Tabelle 3-16).

Eine Interpretation der HRs von 1,55 bzw. 1,45 könnte für zwei Patienten wie folgt aussehen: in der Annahme, dass sämtliche anderen Faktoren neben  $\log [CA\ 19-9]$  für zwei Patienten gleich sind, ist die HR von 1,55 (bzw. 1,45) das unmittelbare Risiko für Progress zum Zeitpunkt  $t$  des einen Patienten für einen bestimmten Wert von  $\log [CA\ 19-9]$  vor der Zeit  $t$ , im Vergleich zum unmittelbaren Risiko für Progress eines Patienten, dessen Werte vor Zeit  $t$  exakt um eine logarithmische Einheit darunter liegen. Der erstere Patient besitzt also zum Zeitpunkt  $t$  ein um 55% (bzw. 45%) erhöhtes Risiko, relativ zu einem weiteren Patienten, dessen  $\log [CA\ 19-9]$  vor dem Zeitpunkt  $t$  um eine logarithmische Einheit niedriger war.

Im Gegensatz zu den Analysen der prognostischen Aussagekraft von prätherapeutischen, sog. „Baseline“ CA 19-9 Werten findet bei der Einführung des CA 19 als „time-varying covariate“ in die Cox Regression also nicht nur einmal eine Risikoabschätzung anhand des Biomarkers (und der weiteren klinischen Faktoren) statt, wobei das Risiko dann als über die Zeit bis zum Eintreten des interessierenden Ereignisses (Progress oder Tod) als konstant angenommen wird, sondern mit jeder neuen CA 19-9 Messung unter Chemotherapie wird für den einzelnen Patienten eine Neuberechnung und Adjustierung des unmittelbaren Risikos durchgeführt.

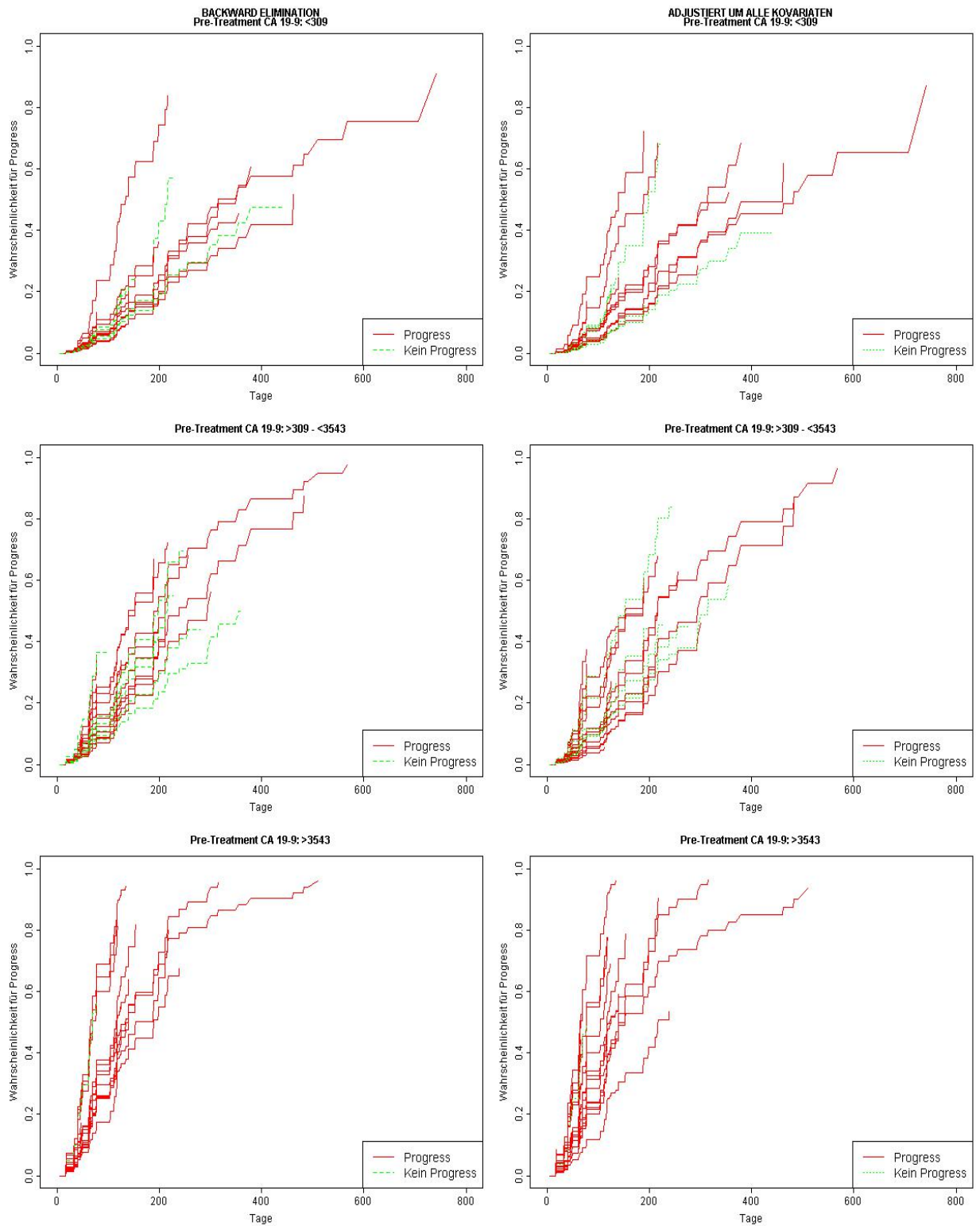


Abbildung 3-17: Darstellung des individuellen Risikos für Tumorprogression in Abhängigkeit von Terzilen des prätherapeutischen CA 19-9



Abbildung 3-17 illustriert die individuellen Abschätzungen des unmittelbaren Risikos für Progress für alle Personen unter Berücksichtigung der individuellen CA 19-9 Verläufe und der jeweiligen klinischen Prognosefaktoren. Durchgezogene Linien bedeuten, dass der Endpunkt - hier Progress unter Erstlinien-Chemotherapie - bereits eingetreten ist. Bei gestrichelten Linien war bis zum jeweiligen Zeitpunkt kein Fortschreiten der Grunderkrankung dokumentiert.

Zusätzlich wurden die Patienten anhand ihrer Baseline CA 19-9 Messungen Terzilen (Drittelwerten) zugeordnet: (Terzil 1: Baseline CA 19-9 < 309 U/ml, obere Abbildungen; Terzil 2: Baseline CA 19-9 309 U/ml bis 3543 U/ml, mittlere Abbildungen; Terzil 3: Baseline CA 19-9 > 3543 U/ml, untere Darstellungen).

Es lässt sich grafisch erkennen, dass Patienten mit Baseline CA 19-9 Werten im Terzil 3 in Abhängigkeit des individuellen Tumormarkerverlaufs und der klinischen prognostischen Faktoren überwiegend einem steileren Anstieg des abgeschätzten unmittelbaren Risikos für Tumorprogression unterliegen als Personen in den Terzilen 2 und 3.

#### **3.4.2 EINFLUSS DES CA 19-9 ALS „TIME-VARYING COVARIATE“ IN BEZUG AUF DAS GESAMTÜBERLEBEN (OS)**

Analog zum Endpunkt Progression wurde die Bedeutung des CA 19-9 als „time-varying Covariate“ auch auf das Gesamtüberleben (OS) berechnet (siehe Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Einfluss des CA 19-9 (log [CA 19-9]) als "time-varying Covariate" auf das OS in uni- und multivariater Cox Regressionsanalyse

<b>Variable</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p</b>
<b>OS (univariat)</b>			
log [CA 19-9] (n=84)	1,34	1,20 – 1,49	<b>&lt;0,001</b>
Behandlung (Mono vs. Combi) (n=83)	0,81	0,48 – 1,35	0,41
Alter (n=84)	0,99	0,96 – 1,02	0,56
Geschlecht (männlich vs. weiblich) (n=84)	0,95	0,38 – 1,12	0,12
KPS (60% - 100%) (n=83)	0,95	0,92 – 0,98	<b>0,003</b>
Tumorstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert)	0,77	0,19 – 3,21	0,72
<b>OS (multivariat) (n=82)</b>			
<b>Rückwärtselimination</b>			
log [CA 19-9]	1,38	1,23 – 1,55	<b>&lt;0,001</b>
KPS (60% - 100%)	0,95	0,93 – 0,98	<b>0,002</b>
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,46	0,25 – 0,84	<b>0,012</b>
Behandlung (Mono vs. Kombi)	0,55	0,32 – 0,97	<b>0,039</b>
<b>Adjustierung durch alle Faktoren</b>			
log [CA 19-9]	1,37	1,22 – 1,54	<b>&lt;0,001</b>
Alter	0,99	0,96 – 1,02	0,51
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,47	0,25 – 0,86	<b>0,014</b>
KPS (60%-100%)	0,95	0,92 – 0,98	<b>0,002</b>
Behandlung (Mono vs. Kombi)	0,54	0,31 – 0,96	<b>0,040</b>
Tumorstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert)	1,15	0,27 – 4,86	0,85

Für ein univariates *Cox-Modell* stand der Tumormarkerverlauf in Form von log [CA 19-9] bei 84 Patienten zur Verfügung. Es wurde ein signifikanter Zusammenhang mit dem OS gefunden (HR 1,34;  $p < 0,001$ ).

In die multivariate Cox Regressionsanalyse konnten 82 komplette Fälle eingeschlossen werden. Mittels Rückwärtselimination ergab sich eine unabhängige prognostische Aussagekraft für log [CA 19-9] (HR 1,38;  $p < 0,001$ ). Zusätzlich erwiesen sich in diesem Modell der KPS (als kontinuierliche Variable von 60% bis 100%) (HR 0,95;  $p = 0,002$ ) weibliches Geschlecht (HR 0,46;  $p = 0,012$ ) sowie die

Behandlung mit Kombinations-Chemotherapie (HR 0,55; p=0,039) als unabhängige günstige Prognosefaktoren.

In einem weiteren Modell wurde log [CA 19-9] als „time-varying Covariate“ neben den eben genannten noch um die (selbst nicht statistisch signifikanten) Merkmale Alter und Tumorstadium adjustiert, wobei die HR nur leicht auf 1,37 reduziert wurde ( p<0,001).

### **3.5 DER PROGNOSTISCHE STELLENWERT DER KINETIK VON CEA, LDH UND CRP UNTER PALLIATIVER ERSTLINIEN-CHEMOTHERAPIE**

Neben dem CA 19-9 wurde die prognostische Aussagekraft der Kinetik von CEA, CRP und LDH unter Chemotherapie untersucht. Auch hier kam das Landmark-Verfahren zur Reduzierung des „guarantee-time bias“ (*Anderson et al. 1983; Buyse et al. 1996*) zum Einsatz.

Tabelle 3-18: CEA-Kinetik unter Chemotherapie

Ver- änderung %	n	Overall survival (OS)			Time to progression (TTP)		
		OS Median, Monate	p	HR (95%CI)	TTP Median, Monate	p	HR (95%CI)
<b>Zyklus 1 (Tag 28±8) (n=59)</b>							
≥-25	16	9,6		1,04	3,0		1,01
<-25	43	7,2	0,896	(0,57 - 1,91)	3,2	0,974	(0,54 - 1,90)
≥-0	28	9,5		1,19	3,0		1,12
>0	31	6,8	0,530	(0,69 - 2,07)	3,2	0,710	(0,62 - 2,03)
≤+20	40	9,5		1,39	5,1		1,38
>+20	19	6,0	0,274	(0,77 - 2,53)	2,6	0,320	(0,73 - 2,61)
<b>Zyklus 2 (Tag 56±8) (n=43)</b>							
≥-25	10	8,7		1,18	2,8		0,75
<-25	33	10,7	0,694	(0,51 - 2,72)	6,6	0,470	(0,34 - 1,65)
≥-0	22	10,7		1,13	3,3		0,60
>0	21	7,5	0,728	(0,57 - 2,23)	7,7	0,159	(0,29 - 1,24)
≤+20	27	10,7		1,10	4,2		0,67
>+20	16	7,5	0,794	(0,54 - 2,21)	7,7	0,310	(0,31 - 1,47)
<b>Zyklus 1+2 (Tag 20±64) (n=63)</b>							
≥-25	21	9,3		1,07	4,2		0,93
<-25	42	7,7	0,815	(0,60 - 1,92)	4,7	0,815	(0,51 - 1,71)
≥-0	35	9,7		1,50	4,2		0,98
>0	28	6,8	0,151	(0,86 - 2,60)	5,2	0,941	(0,54 - 1,77)
≤+20	46	9,3		1,55	4,4		1,27
>+20	17	5,9	0,161	(0,83 - 2,89)	3,9	0,558	(0,62 - 2,44)

Der prognostische Stellenwert der CEA-Kinetik wurde zum Ende des Zyklus 1 (Tag 28±8), Zyklus 2 (Tag 56±8) sowie mittels der niedrigsten CEA-Messung innerhalb der ersten beiden Zyklen (Tag 20-64) (Nadir) durchgeführt. Wie beim CA 19-9 wurden die Patienten je nach prozentualer Veränderung der jeweiligen Marker nach festgesetzten Grenzwerten jeweils zwei Gruppen zugewiesen. Als Grenzwerte wurden ein Rückgang um mindestens 25%, Rückgang vs. Anstieg und schließlich ein maximaler Anstieg um 20% definiert.

Die Ergebnisse der Analysen für die CEA-Kinetik zeigt Tabelle 3-18. Für den Endpunkt OS konnte ein Trend für ein besseres Ergebnis bei den 35 von insgesamt

63 Personen (56%) mit wenigstens stagnierenden Werten (Rückgang vs. Anstieg) festgestellt werden, insbesondere für die Analyse des Nadirs innerhalb der ersten beiden Zyklen (9,7 vs. 6,8 Monate, HR 1,50;  $p=0,151$ ). Gleichzeitig zeigten sich für TTP zum Teil paradoxe Ergebnisse mit längerer medianer TTP für Personen mit zunehmenden Biomarkerwerten. Insgesamt erreichte keine der Berechnungen für die Endpunkte TTP oder OS statistische Signifikanz.

Zur Überprüfung der prognostischen Aussagekraft serieller CRP und LDH Messungen wurde jeweils die niedrigste Messung innerhalb der ersten beiden Zyklen herangezogen.

Tabelle 3-19: CRP-Kinetik unter Chemotherapie, Zyklus 1+2 (Tag 20-64)

CRP	n	Overall survival (OS)			Time to progression (TTP)		
		OS Median, Monate	p	HR (95%CI)	TTP Median, Monate	p	HR (95%CI)
Nadir $\leq 0,5$ mg/dl	39	10,7	0,073	1,63 (0,95 – 2,78)	5,2	0,479	1,23 (0,69 – 2,21)
Nadir $> 0,5$ mg/dl	28	5,2			2,3		
Nadir $\leq 1$ mg/dl	50	10,3	<b>0,004</b>	2,36 (1,29 – 4,31)	4,4	0,980	1,01 (0,51 – 1,98)
Nadir $> 1$ mg/dl	17	4,0			3,3		

Von insgesamt 67 Patienten wiesen 17 (25%) zu keinem Zeitpunkt unter Chemotherapie CRP-Werte unter 1,0 mg/dl auf (siehe Tabelle 3-19). Diese Personen zeigten ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben (10,3 vs. 4,0 Monate,  $p=0,004$ ) bzw. ein deutlich höheres Risiko für Tod (HR 2,36).

Im Hinblick auf TTP ergaben sich hier allerdings keine signifikanten Unterschiede. Ebenso verfehlte der Grenzwert für einen Nadir von 0,5 mg/dl statistische Signifikanz.

In die multivariate Analyse der CRP-Kinetik (Nadir  $\leq 1,0$  mg/dl) (Tabelle 3-20) wurden neben den klinischen Variablen Tumorstadium, KPS und Grading auch die

Baseline-Werte von CA 19-9 und CRP in Form des natürlichen Logarithmus mit aufgenommen. Die CRP-Kinetik blieb dabei als unabhängiger, prognostischer Faktor (HR 2,96; p=0,004) erhalten. Auch das prätherapeutische CA 19-9 (log [CA 19-9]: HR 1,25; p=0,002) und die CA 19-9 Kinetik (HR 3,20; p=0,001) bewiesen in diesem Cox-Modell ihre unabhängige Aussagekraft.

Tabelle 3-20: Multivariate Analyse der CRP Kinetik unter Erstlinientherapie mit dem Endpunkt OS, n=58

<b>Variable (n=58)</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>P</b>
<b>log [CA 19-9]</b>	1,25 (1,09 – 1,44)	<b>0,002</b>
<b>log [CRP]</b>	0,91 (0,65 – 1,27)	0,589
<b>Tumorstadium</b>	0,58 (0,17 – 1,95)	0,381
<b>Grading</b>	1,27 (0,68 – 2,37)	0,463
<b>KPS</b>	0,86 (0,28 – 2,62)	0,784
<b>CA 19-9 Kinetik (Grenzwert: Rückgang um <math>\geq 25\%</math>)</b>	3,20 (1,64 – 6,27)	<b>0,001</b>
<b>CRP-Nadir (Grenzwert: 1mg/dl)</b>	2,96 (1,43 – 6,14)	<b>0,004</b>

Analog zum CRP wurde bei der LDH das Überleben bzw. die Zeit bis zur Progression von Patienten mit Werten <250 U/l bzw. <200 U/l mit denjenigen Personen verglichen, welche in jeder Messung innerhalb der ersten beiden Zyklen höhere Werte aufwiesen. In 8 von 65 Fällen (12%) bzw. 27 von 65 Fällen (42%) war kein Rückgang unter den Grenzwert von 200 U/l bzw. 250 U/l dokumentiert, was sich allerdings nicht durch statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die klinischen Endpunkte äußerte (Tabelle 3-21).

Tabelle 3-21: LDH-Kinetik unter Chemotherapie, Zyklus 1+2 (Tag 20-64)

LDH	n	Overall survival (OS)			Time to progression (TTP)		
		OS Median, Monate	p	HR (95%CI)	TTP Median, Monate	p	HR (95%CI)
Nadir ≤ 200 U/l	38	9,3			4,4		
Nadir > 200 U/l	27	7,5	0,307	1,33 (0,77 – 2,31)	2,3	0,574	1,18 (0,66 – 2,09)
Nadir ≤250 U/l	57	8,5			4,2		
Nadir > 250 U/l	8	10,3	0,254	1,59 (0,71 – 3,58)	1,9	0,230	1,63 (0,73 – 3,65)

### 3.6 DER PROGNOSTISCHE STELLENWERT DER KINETIK VON CA 19-9, CEA, CRP UND LDH BEI PALLIATIVER ZWEITLINIENTHERAPIE

#### 3.6.1 ÜBERSICHT DER PATIENTENCHARAKTERISTIKA BEI PALLIATIVER ZWEITLINIENTHERAPIE

Tabelle 3-22 fasst relevante Patientencharakteristika bei Beginn einer palliativen Zweitlinientherapie zusammen.

Tabelle 3-22: Übersicht über die Patientencharakteristika bei Beginn der palliativen Zweitlinientherapie

<b>Charakteristik</b>	<b>n</b>	<b>Verteilung</b>	<b>%</b>
<b>Alter (Median, Jahre)</b>	62	(39 - 75)	
<b>Geschlecht</b>			
männlich	41		59
weiblich	29		41
<b>Zeitabstand zur Erstdiagnose (Median, Monate)</b>	6.6	(1,6 - 44,9)	
<b>Tumorstadium</b>			
lokal fortgeschritten	4		6
metastasiert	66		94
<b>Histologie</b>			
Adenokarzinom	68		97
Azinuszellkarzinom	2		3
<b>Histologisches Grading</b>			
G1+G2	31		44
G3+G4	36		51
GX	3		4
<b>Lokalisation der Fernmetastasierung</b>			
Leber	53		76
Lunge	22		31
Peritoneum	7		10
Knochen	5		7
<b>Vorbehandlungen</b>			
Operation in kurativer Intention	14		20
adjuvante Therapie	10		14
<b>Vorbehandlung mit Radiochemotherapie</b>	14		20
<b>Vorbehandlung mit Chemotherapie</b>			
Gemcitabin-basiert	40		57
Capecitabin-basiert	16		23
Kombination mit Erlotinib	16		23
Kombination mit anderen Substanzen	37		53



Insgesamt 70 der LMU Patienten, die sich als refraktär gegenüber einer Behandlung mit palliativer Erstlinientherapie gezeigt hatten, wurden in die Studie eingeschlossen. Dies entspricht einem Prozentsatz für die Behandlung mit Zweitlinientherapie von 60%. Fast alle Patienten (94%) wiesen bereits eine Fernmetastasierung auf, wobei die Leber in 76% der Fälle das am häufigsten von Tumorabsiedelung betroffene Organ war. Vierzehn Patienten waren primär einer Operation in kurativer Intention unterzogen worden, wobei zehn eine nachfolgende, adjuvante Therapie erhalten hatten.

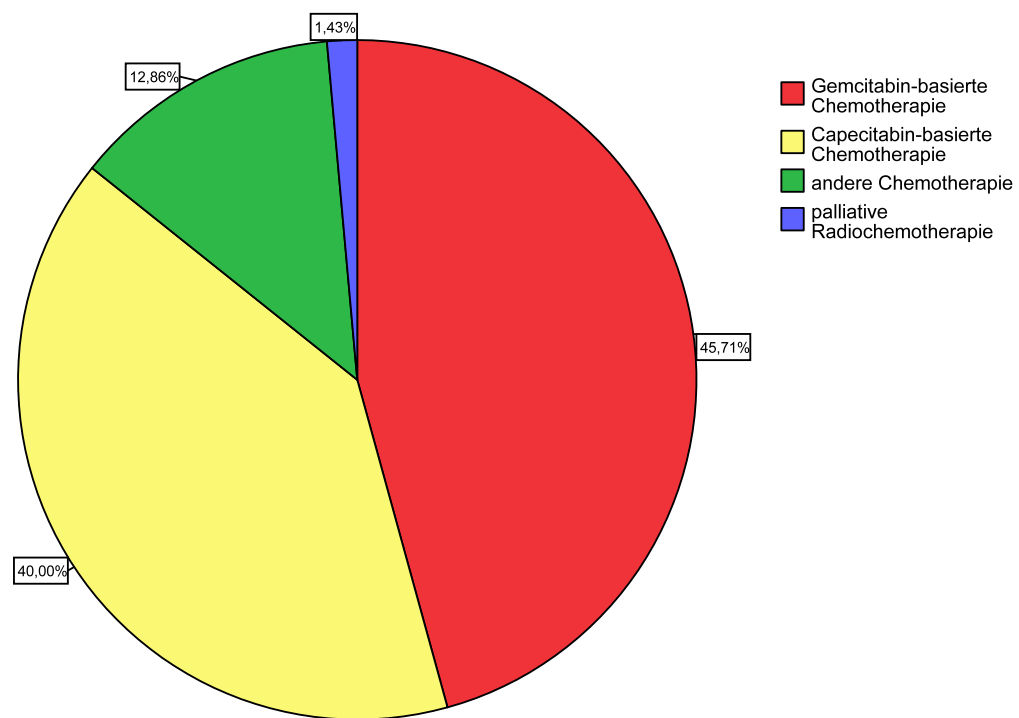


Abbildung 3-18: Übersicht über die Zweitlinientherapien der LMU-Patienten (n=70)

Abbildung 3-18 veranschaulicht die verwendeten Substanzen bzw. Schemata für die Zweitlinientherapie. 32 Patienten (45,7%) erhielten Gemcitabin-basierte Chemotherapien, hiervon zu 56,2% (18/32) als Monotherapie. In einem Fall wurden Gemcitabin und Capecitabin kombiniert. In 28 Fällen (40,0%) wurden Capecitabin-basierte Chemotherapien verwendet, davon 86% (24/28) als Einzelsubstanz.

Neun der Erkrankungen (12,9%) wurden mit sonstigen Chemotherapien behandelt, in einem Fall (1,3%) fand eine Radiochemotherapie Anwendung. Erlotinib wurde in insgesamt drei Fällen mit einer zytostatischen Substanz kombiniert.

Tabelle 3-23: Effektivitätsparameter für die palliative Zweitlinientherapie

<b>OS</b>	
Median, Monate	5,4
Range, Monate	0,5 - 63,0
<b>TTP</b>	
Median, Monate	2,7
Range, Monate	0,4 - 35,3

Die mediane TTP in der Studienpopulation belief sich auf 2,7 Monate (Range: 0,5 - 63,0 Monate), das mediane OS (berechnet ab Beginn der palliativen Zweitlinientherapie) betrug 5,4 Monate (0,4 - 35,3 Monate). Zum Zeitpunkt der Analyse waren 62 Patienten (89%) verstorben (Tabelle 3-23).

### 3.6.2 PROGNOTISCHER STELLENWERT DER KINETIK DER BIOMARKER CA 19-9, CEA, CRP UND LDH

Die medianen Werte der Biomarker vor Therapiebeginn finden sich in Tabelle 3-24.

Tabelle 3-24: Mediane Werte der Biomarker vor Beginn der palliativen Erst- bzw. Zweitlinientherapie

	<b>CA 19-9</b> <b>(n=63)</b> <b>(U/ml)</b>	<b>CEA</b> <b>(n=60)</b> <b>(mg/dl)</b>	<b>LDH</b> <b>(n=63)</b> <b>(U/l)</b>	<b>CRP</b> <b>(n=67)</b> <b>(mg/dl)</b>
<b>palliative Erstlinientherapie</b>	<b>956.5</b> (7.7-69672)	<b>3.9</b> (0.7-860)	<b>207</b> (79-521)	<b>1.0</b> (0.1-22.5)
<b>palliative Zweitlinientherapie</b>	<b>1284.0</b> (8.0-150.000)	<b>10.0</b> (0.8-3379)	<b>227</b> (92-1187)	<b>0.9</b> (0.1-15.1)

Tabelle 3-24 verdeutlicht, dass bis auf das CRP alle Patienten beim Beginn der palliativen Zweitlinientherapie deutlich höhere Werte als zu Beginn der Erstlinientherapie aufwiesen.

Der prognostische Stellenwert der Kinetik von CA 19-9, CEA, CRP und LDH wurde nur bei mit Chemotherapie behandelten Patienten durchgeführt. Ein Patient, der eine Radio-Chemotherapie als Zweitlinientherapie erhalten hatte, wurde von den Analysen ausgeschlossen. Eine Messung vor Therapiebeginn sowie wenigstens eine nachfolgende Bestimmung waren in 57 bzw. 53 Fällen für CA 19-9 und CEA, in 59 Fällen für CRP und bei 55 Patienten für LDH vorhanden. Das Zeitintervall bis zur nachfolgenden Bestimmung betrug für die jeweiligen Parameter im Median 35 Tage (Verteilung: 9 – 68 Tage). Die mediane Veränderung gegenüber dem Ausgangswert vor Therapiebeginn betrug für CA 19-9 und CEA +16,3% bzw. +18%, für CRP +/- 0% und für LDH + 1,3%.

Die detaillierten Ergebnisse der univariaten Analysen der Korrelation zwischen seriellen Messwerten der vier Parameter und OS sind in Tabelle 3-25 zusammengefasst.

Tabelle 3-25: Univariate Analyse der prognostischen Aussagekraft von CA 19-9, CEA, CRP und LDH unter palliativer Zweitlinientherapie

Veränderung %	n	OS Median, Monate	p	HR (95%CI)
<b>CA 19-9</b>				
≤+20	30	8,5		2,00
>+20	27	4,5	<b>0,016</b>	(1,13 – 1,54)
<b>CEA</b>				
≤+20	27	9,4		2,38
>+20	26	4,2	<b>0,003</b>	(1,32 – 4,29)
<b>CRP</b>				
≤ 0,5 mg/dl oder ≤+20%	32	11,0		3,06
> +20%	27	3,7	<b>&lt;0,001</b>	(1,72 – 5,47)
<b>LDH</b>				
≤250 U/l oder ≤ +20%	47	6,2		1,80
> +20%	8	3,4	0,130	(0,83 – 3,90)

Wurde der Grenzwert einer maximalen Zunahme um 20% gegenüber dem Ausgangswert angewandt, ergaben sich signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben für das CA 19-9 (8,5 vs. 4,5 Monate; HR 2,00; p=0,016) und CEA (9,4 vs. 4,2 Monate; HR 2,38; p=0,003).

Für CRP und LDH wurde ein Anstieg um 20% nur dann gewertet, wenn sich dieser im Bereich oberhalb der Referenzwerte von 0,5 mg/dl bzw. 250 U/l abspielte. Beim CRP war eine Zunahme über den Grenzwert mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben verknüpft (11,0 vs. 3,7 Monate; HR 3,06; p<0,001). Für das LDH ergab sich kein robuster Zusammenhang zwischen steigenden Werten und Überleben.

Die CA 19-9-, CEA- und CRP-Kinetik wurde unter Anwendung von Rückwärtselimination in ein multivariates Cox-Modell eingeschlossen (siehe Tabelle 3-26).

Tabelle 3-26: Multivariate Analyse der Kinetik von CA 19-9, CEA und CRP unter palliativer Zweitlinientherapie

	HR	95% CI	p
<b>Rückwärtselimination</b>			
CEA Kinetik	2,86	1,52 – 5,37	<b>0,001</b>
CRP Kinetik	3,20	1,66 – 6,17	<b>0,001</b>
<b>Adjustierung durch alle Faktoren</b>			
Alter (kategorisiert nach Median)	0,80	0,42 – 1,51	0,489
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,76	0,39 – 1,51	0,436
Erstlinien-Chemotherapie vs. Radiochemotherapie	0,63	0,29 – 1,38	0,248
CA 19-9 Kinetik	0,57	0,18 – 1,87	0,356
CEA Kinetik	5,04	1,47 – 17,26	<b>0,010</b>
CRP Kinetik	3,24	1,64 – 6,40	<b>0,001</b>

51 komplette Fälle standen für die multivariate Testung zur Verfügung: für CEA (HR 2,86,  $p=0,001$ ) und CRP (HR 3,20;  $p=0,001$ ) blieb der Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben konstant. Die CA 19-9 Kinetik dagegen konnte hier keine statistische Signifikanz erzielen ( $p=0,283$ ).

Auch innerhalb eines Cox-Modells, wo eine Adjustierung auch durch die klinischen Charakteristika Alter, Geschlecht und Erstlinien-Chemotherapie vs. Radiochemotherapie stattfand, blieb die unabhängige prognostische Aussagekraft für CEA und CRP erhalten.

## 4 DISKUSSION

Die Bedeutung von prognostischen Faktoren wurde kürzlich in einer randomisierten Phase III Studie mit 607 Patienten zur Erstlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms gezeigt. Der Vergleich der Behandlungen mit Gemcitabin und Erlotinib vs. Gemcitabin, Erlotinib und Bevacizumab erbrachte nur in einer nach Prognosefaktoren stratifizierten Subgruppenanalyse einen signifikanten Überlebensvorteil für die Zugabe von Bevacizumab. Prognosefaktoren können also möglicherweise einer individuelleren und damit gezielteren Behandlung von Adenokarzinomen des Pankreas dienen (*van Cutsem et al. 2009*).

Die Überprüfung von bereits etablierten und die Suche nach neuen prognostischen Faktoren sowie insbesondere die Evaluation des CA 19-9 als Verlaufsparmeter unter Behandlung mit palliativer Chemotherapie und unter Anwendung neuer, innovativer statistischer Verfahren ist daher sinnvoll und angezeigt für eine individuellere Auswahl an therapeutischen Optionen für den einzelnen Patienten.

### 4.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA

Die nach den definierten Einschlusskriterien ausgewählten 291 Patienten dieser Arbeit zeigten ein medianes OS von 9,0 Monaten, was im oberen Bereich des in Phase-III Studien mit Kombinationschemotherapien beschriebenen OS von 4,9 bis 9,0 Monaten liegt (*Rivera et al. 2009*). Allerdings ergaben sich signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den einzelnen Gruppen: LMU-Patienten 10,1 Monate vs. GEMOX CET-Studie 7,3 Monate vs. RO-96 Studie 9,7 Monate ( $p=0,019$ ). Ein Grund hierfür könnte ein etwas höherer Anteil an lokal fortgeschrittenen Tumoren bei den LMU-Patienten und RO-96 Patienten sein (20,7% bzw. 19,7%), für die ein etwas besseres OS beschrieben ist (*Rivera et al. 2009*), während in die GEMOX CET-Studie nur bereits metastasierte Karzinome eingeschlossen wurden. Die übrigen Patientencharakteristika zeigten sich zwischen den Patientengruppen weitgehend ausgeglichen.

## 4.2 PROGNOTISCHE FAKTOREN ZU THERAPIEBEGINN

Es existieren bereits zahlreiche Veröffentlichungen zum Thema prognostische Faktoren des inoperablen Pankreaskarzinoms zu Therapiebeginn, eine Übersicht über ausgewählte Arbeiten findet sich in Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2. Stocken et al. berichten von 34 potentiellen Prognosefaktoren, die in 36 verschiedenen Studien evaluiert wurden (*Stocken et al. 2008*). Zahlreiche Arbeiten basieren jedoch auf Fallzahlen mit zum Teil deutlich unter 100 Patienten, verwenden uneinheitliche Methodik, verzichten auf multivariate Analysemodelle oder stammen aus der Zeit vor der Etablierung von Gemcitabin als Standard-Therapie zur Behandlung des nicht-resektablen Pankreaskarzinoms (*Burriss et al. 1997*). Zudem gibt es derzeit nur eine überschaubare Anzahl von Arbeiten, die TTP, PFS oder DFS als Endpunkt untersuchten.

Tabelle 4-1: Studien zur Evaluation von prognostischen Faktoren des nicht resektablen oder metastasierten Pankreaskarzinoms mit den Endpunkten DFS oder PFS

<b>Autoren</b>	<b>Endpunkt</b>	<b>n</b>	<b>Behandlung</b>	<b>Signifikante Prognosefaktoren (multivariat)</b>
<b><i>Krishnan et al. 2006</i></b>	DFS	247	palliative Radiochemotherapie	KPS <80%
<b><i>Oettle et al. 2005</i></b>	PFS	565	palliative Chemotherapie	Abwesenheit von Lebermetastasen, Performance Status (besserer ECOG)
<b><i>Moore et al. 2003</i></b>	PFS	277	palliative Chemotherapie	niedriges Serum-Albumin, männliches Geschlecht, Tumorstadium (metastasiert), Performance Status, (niedriger ECOG), erhöhtes Bilirubin, erhöhte GOT

Tabelle 4-2: Studien zur Evaluation von prognostischen Faktoren des nicht resektablen oder metastasierten Pankreaskarzinoms mit dem Endpunkt OS

<b>Autoren</b>	<b>n</b>	<b>Behandlung</b>	<b>Signifikante Prognosefaktoren (multivariat)</b>
<i>Stocken et al. 2008</i>	653	palliative Chemotherapie	Albumin (linear), CA 19-9 (FP-Transformation 2. Grades), AP (linear), LDH (log), Vorliegen von Metastasen (kategorial), Leukozyten (linear), GOT(linear), BUN (linear)
<i>Tanaka et al. 2008</i>	264	palliative Chemotherapie	Performance Status (KPS $\geq 90\%$ ), Tumorstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert), CA 19-9 < 10000 U/ml, Hb > 10mg/dl, CRP < 5mg/dl
<i>Mambrini et al. 2008</i>	211	palliative Chemotherapie (intraarteriell)	Schmerzreduktion $\geq 30\%$ , Stadium III vs. IV nach UICC, Anzahl an Chemotherapiezyklen $\geq 3$
<i>Sawaki et al. 2008</i>	66	palliative Chemotherapie	Performance Status (ECOG 0-3), Tumorlokalisierung (Kopf, Körper, Schwanz), CRP (<1, 1-3, >3)
<i>Maréchal et al. 2007</i>	99	palliative Chemotherapie	Performance Status (KPS < 90%), Gewichtsverlust > 10%, GOT (> 53 IU/l)
<i>Herrmann et al. 2007</i>	319	palliative Chemotherapie	Performance Status (KPS $\geq 90\%$ ), Schmerzen bei Baseline, Metastasierung
<i>Krishnan et al. 2006</i>	247	palliative Radiochemotherapie	KPS > 80%
<i>Heinemann et al. 2006</i>	159	palliative Chemotherapie	KPS, Tumorstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert), KPS $\geq 90\%$
<i>Louvet et al. 2005</i>	326	palliative Chemotherapie	T4-Stadium nach TNM, CA 19-9 > 350 U/ml, Metastasierung, Performance Status (ECOG 2)
<i>van Cutsem et al. 2004</i>	688	palliative Chemotherapie	kein Gewichtsverlust $\geq 10\%$ innerhalb von 6 Monaten vor Einschluss in Studie, keine Abdominal- oder Rückenschmerzen bei Baseline, Albumin > 3,5 g/dl, Tumorlokalisierung (Pankreaskopf)



In der vorliegenden Arbeit wurden die Variablen an hoher Fallzahl sowohl auf die Endpunkte TTP als auch OS getestet und die signifikanten Merkmale der univariaten Analysen in eine multivariate Cox Regression eingeschlossen (siehe Kapitel 3.2).

Derzeit existiert eine klare Evidenz, dass beim nicht resektablen Pankreaskarzinom Fernmetastasierung einen Überlebensnachteil gegenüber lediglich lokal fortgeschrittenen Tumoren darstellt (*Tanaka et al. 2008; Mambrini et al. 2008; Heinemann et al. 2006; Louvet et al. 2005*). Auch in dieser Arbeit fielen Patienten mit Fernmetastasierung bei Therapiebeginn durch ein signifikant kürzeres OS auf (siehe Tabelle 3-6), was auch in der multivariaten Analyse bestätigt werden konnte (siehe Tabelle 3-9). Dagegen konnte in Bezug auf den Endpunkt TTP kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit des Tumorstadiums festgestellt werden (siehe Tabelle 3-5). Möglicherweise wurde der Progress der lokal fortgeschrittenen Tumoren, beurteilt nach RECIST-Kriterien (*Eisenhauer et al. 2009*), in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch das Neuauftreten von Fernmetastasen festgestellt, wobei keine wesentlichen Unterschiede im Zeitintervall bis zur Erstmanifestation von Fernmetastasen bei lokal fortgeschrittenen Tumoren und der Zunahme der Tumorlast bei primär metastasierten Karzinomen bestehen. Der Überlebensvorteil bei Patienten mit zunächst lokal fortgeschrittenen Tumoren würde sich somit dadurch erklären, dass diesen ab Diagnosestellung noch ein gewisser Zeitraum ohne Fernmetastasen erhalten bleibt, während die Tumorabsiedelung bei primär metastasierten Karzinomen ja bereits stattgefunden hat. Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit konnte in einer 2003 durchgeführten Phase III-Studie Metastasierung als negativer Prognosefaktor für den sekundären Endpunkt PFS ermittelt werden (*Moore et al. 2003*).

Die Bedeutung des KPS als Prognosefaktor bei mit Gemcitabin behandelten Patienten wurde zuerst von Storniolo beschrieben (*Storniolo et al. 1999*). Bei 3023 Patienten bestand ein signifikanter Vorteil sowohl für TTP (2,9 vs. 1,7 Monate) als auch OS (5,5 vs. 2,4 Monate) für diejenigen Personen, die zu Behandlungsbeginn einen KPS  $\geq 70\%$  aufwiesen. Die Ergebnisse dieser Arbeit lagen für einen KPS  $\geq 90\%$  vs.  $60\% - 90\%$  im vergleichbaren Bereich: TTP (5,5 vs. 3,6 Monate,  $p=0,004$ ; siehe Tabelle 3-5) und OS (9,9 vs. 8,0 Monate;  $p=0,037$ ; siehe Tabelle 3-6). Hinsichtlich des OS blieben die

Resultate für KPS auch in der multivariaten Analyse unter Einbeziehung aller Faktoren signifikant (siehe Tabelle 3-9).

Der histologische Differenzierungsgrad (Grading) gibt Auskunft über die biologische Wachstumsform des Tumors mit den Einteilungen „G1 – gut differenziert“, „G2 – mäßig differenziert“, „G3 – schlecht differenziert“ und „G4 – undifferenziert“. Patienten mit G3- und G4-Tumoren wiesen deutliche Nachteile, sowohl hinsichtlich der TTP (4,4 vs. 6,1 Monate;  $p=0,008$ ; siehe Tabelle 3-5) als auch des OS (8,3 vs. 10,8 Monate;  $p=0,013$ ; siehe Tabelle 3-6) in univariater Analyse auf und bestätigen damit die Erkenntnisse weiterer Autoren: (*Berlin et al. 2002*; *van Cutsem et al. 2004*) – nur OS.

Die Tumordinfiltrationstiefe (T-Stadium nach TNM, siehe Anhang) wurde von manchen Autoren (*Tanaka et al. 2008*; *Louvet et al. 2005*) als unabhängiger Prognosefaktor berichtet, in dieser Arbeit dagegen konnte keine prognostische Relevanz ermittelt werden.

Der Einfluss des Alters bei Therapiebeginn auf das OS wurde von zwei Autoren in multivariater Analyse untersucht und Überlebensvorteile für jüngere Patienten beschrieben (*Berlin et al. 2002*; *Falconer et al. 1995*). Personen, die 64 Jahre oder älter waren, lebten nach den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit zwar nicht kürzer als die Jüngeren (8,8 vs. 9,1 Monate;  $p=0,554$ ), wiesen aber einen signifikanten Trend zum späteren Progress auf (TTP: 5,8 vs. 4,2 Monate;  $p=0,015$ ; siehe Tabelle 3-5). Auch im multivariaten Modell bestätigte sich dieses Erkenntnis (HR 0,66;  $p=0,040$ ; siehe Tabelle 3-7). Damit konnte das Alter bei Therapiebeginn als unabhängiger Prognosefaktor für den Endpunkt TTP beschrieben werden. Eine denkbare Erklärung für den Prognosevorteil älterer Patienten wäre, dass diese ein langsames Tumorstadium aufweisen, was sich aber auf Grund im Alter zunehmender Komorbiditäten nicht unbedingt positiv auf das OS auswirkt.

Einige Autoren sahen Vorteile hinsichtlich der Prognose für Frauen (*Moore et al. 2003*; *Bramhall et al. 2001*), in dieser Arbeit konnten jedoch keine relevanten geschlechtspezifischen Unterschiede in Bezug auf OS oder TTP festgestellt werden.

Berger et al. führten 2004 Untersuchungen an Patienten mit nicht detektierbaren perioperativen CA 19-9 Werten durch (Berger et al. 2004). Diese Patientengruppe ist bei Vorliegen eines Pankreaskarzinoms vermutlich Lewis<sup>(a-b-)</sup> negativ (Takasaki et al. 1988), in diesem Bericht war jedoch keine Bestimmung des Lewis Blutgruppenantigens durchgeführt worden. Hierbei wurden signifikante Unterschiede hinsichtlich des OS zwischen vier Gruppen (Gruppe 1: nicht detektierbares CA 19-9, Gruppe 2: CA 19-9  $\leq$  37 U/ml, Gruppe 3: CA 19-9  $>$  37 U/ml – 200 U/ml, Gruppe 4: CA 19-9  $>$  200 U/ml) festgestellt ( $p=0.0026$ ). Interessanterweise verhielt sich das OS in Gruppe 1 (nicht detektierbares CA 19-9) mit 32 Monaten ähnlich wie in Gruppe 2 (CA 19-9  $\leq$  37 U/ml) mit 35 Monaten, und war damit den Patienten mit höheren Tumormarkerwerten überlegen (22 bzw. 16 Monate). Diese Erkenntnis war auch für die Autoren überraschend, wurde aber damit begründet, dass bei nicht vorhandenem Lewis-Antigen eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für die Absiedelung von Fernmetastasen und eine niedrigere Aggressivität bestehe. Diese Hypothese wurde in der jetzigen Arbeit erstmals in Ihrer Anwendbarkeit auf das fortgeschrittene Pankreaskarzinom überprüft. Allerdings erschienen die von Berger et al. verwendeten Grenzwerte für CA 19-9 nicht auf die nicht resektablen Tumore übertragbar, da von 288 Patienten nur 70 (24%) CA 19-9 Messungen  $\leq$  200 U/ml besaßen, und diese sich noch auf zwei Gruppen verteilt hätten. Es wurde daher der CA 19-9 Grenzwert von 1000 U/ml gewählt, der bereits von anderen Autoren als möglicher Indikator für ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium erachtet worden war (Ferrone et al 2006., Duffy et al. 2010) und der nahe des Medians von 1136,50 U/ml im Kollektiv dieser Arbeit lag. 20 von den insgesamt 288 Patienten (6,9 %) wiesen in diesem Datensatz nicht detektierbare CA 19-9 Werte auf, was im Bereich des in der Literatur beschriebenen Anteils Lewis<sup>(a-b-)</sup> negativer Personen von 4-15% liegt (Ritts et al. 1998; Mann et al. 2000).

Zwar konnten für die drei Gruppen signifikante Unterschiede im Hinblick auf TTP und OS festgestellt werden ( $p=0,003$  bzw.  $p=0,020$ ), jedoch waren die Überlebenszeiten der Patienten mit nicht detektierbaren CA 19-9 Werten (TTP: 3,8 Monate; OS: 8,9 Monate) vergleichbar mit denen in der ungünstigen Prognosegruppe mit Messungen jenseits 1000 U/ml (TTP: 4,0 Monate; OS: 8,0 Monate) und damit

denen bei Patienten mit Werten  $\leq 1000$  U/ml deutlich unterlegen (TTP: 6,1 Monate; OS: 10,5 Monate), (siehe Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6). Es ist wohl eher die ursprüngliche Hypothese von Berger et al. als richtig anzusehen, wonach Lewis-negative Patienten schlechtere Überlebenszeiten aufweisen, da bei diesen der Tumormarker nicht zur Verlaufskontrolle und Prognoseabschätzung zur Verfügung steht.

Im Gegensatz zur prognostischen Bedeutung serieller CA 19-9 Messungen besteht derzeit international weitgehende Einigkeit über die prognostische Aussagekraft prätherapeutischer Tumormarkerbestimmungen. Die bisherigen Analysen sind aufgrund willkürlich gewählter Grenzwerte jedoch nur schwer vergleichbar. Zusätzliche Unsicherheit ergibt sich durch die Anwendung verschiedener Testmethoden zur Bestimmung des Tumormarkers (*Boeck et al. 2006*).

Aus statistischer Sicht ist die bei kontinuierlichen Variablen gängige Praxis der Zuweisung in Prognosegruppen mittels Grenzwert aber kritisch zu sehen, da sie mit großem Informationsverlust einhergehen kann (*Altman et al. 2006*).

In dieser Arbeit wurde deshalb die prognostische Aussagekraft prätherapeutischer CA 19-9 Messungen und weiterer kontinuierlicher Variablen wie LDH, CRP, Bilirubin, CEA und Hämoglobin sowohl mittels cut-off, als auch durch nichtlineare Transformation in den natürlichen Logarithmus evaluiert. Die mit einheitlicher Testmethode bestimmten Tumormarkerwerte wurden in Subgruppenanalysen untersucht.

Ein CA 19-9 cut-off von 1000 U/ml, der bereits als adäquat für die Risikoabschätzung im perioperativen Ansatz beschrieben worden war (*Ferrone et al. 2006, Duffy et al. 2010*), erwies sich auch beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom als geeignet (siehe Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6). Diese Ergebnisse blieben in den Subgruppenanalysen mit einheitlicher Bestimmungsmethode reproduzierbar.

Schließlich wurde das CA 19-9 als kontinuierlicher Parameter nach Transformation in  $\log [\text{CA } 19-9]$  in das Cox Regressionsmodell eingefügt. Sowohl für TTP (HR 1,19;  $p < 0,001$ ; Tabelle 3-5) als auch OS (HR=1,13;  $p < 0,001$ ; Tabelle 3-6) ergaben sich hoch-signifikante Ergebnisse, wiederum für alle ( $n=268$ ) und die mit Elecsys®

(n=123) gemessenen Werte. In der multivariaten Analyse zeigte sich log [CA 19-9] mit Endpunkt TTP unter Einbeziehung aller übrigen signifikanten Variablen der univariaten Analyse neben dem Alter als der Prognosefaktor mit der höchsten unabhängigen Aussagekraft (HR 1,18; p<0,001; Tabelle 3-7). In eigenen Modellen, wo eine Anpassung des CA 19-9 lediglich um die etablierten Stratifikationsfaktoren Alter, Grading und KPS stattfand, blieb dieser unabhängige Stellenwert sowohl für alle als auch die mit Elecsys® gemessenen Werte erhalten (siehe Tabelle 3-8). Zum ersten Mal konnte daher log[CA 19-9] als unabhängiger Prognosefaktor für den Endpunkt TTP beschrieben werden.

Hinsichtlich des OS erreichte log [CA 19-9] zwar im Modell unter Einbeziehung sämtlicher Faktoren keine statistische Signifikanz, wohl aber im eigenen Modell der Elecsys®-Messungen (n=111), wo eine Adjustierung für Tumorstadium, Grading und KPS stattfand (HR 1,13; p=0,008; Tabelle 3-10). Damit reihen sich die Resultate dieser Arbeit für den Endpunkt OS in die Berichte weiterer Autoren ein, die eine nichtlineare Transformation des CA 19-9, als „second-degree FP-Transformation, CA 19-9<sup>0,5</sup> + (CA 19-9<sup>0,5</sup> x log [CA 19-9]) (Stocken et al. 2008), sowie als log [CA 19-9] und damit eine komplexere, innovative statistische Methodik als adäquat beschrieben haben.

Ähnliche Beobachtungen gelten für LDH. Dieser Marker wurde in Form von log [LDH] bereits zwei Mal als unabhängiger Stratifikationsfaktor beschrieben (Bramhall et al. 2001), (Stocken et al. 2008). Diese Transformation der LDH hat sich demnach wiederholt als angemessen erwiesen und konnte auch hier im univariaten Cox-Modell gezeigt werden: (TTP: HR 1,65; p=0,004; Tabelle 3-5 – OS: HR 1,93; p<0,001; Tabelle 3-6). In den multivariaten Analysen blieb die unabhängige Signifikanz für log [LDH] neben dem Alter (für TTP; siehe Tabelle 3-8), dem Tumorstadium und dem KPS (für OS; siehe Tabelle 3-10) erhalten.

Bemerkenswert war darüber hinaus die hohe prognostische Aussagekraft von log [CRP] in dieser Arbeit (TTP: HR 1,24; p=0,026; Tabelle 3-5 - OS: HR 1,40; p=0,001; Tabelle 3-6). Für den Endpunkt OS erwies sich CRP auch in der multivariaten Analyse mit allen Faktoren neben KPS und log [Bilirubin] als unabhängiger Prognosefaktor

(siehe Tabelle 3-9). Als univariate Variable und kategorisiert nach einem cut-off von 1 mg/dl (Referenzwert: 0,5 mg/dl), wie bereits von *Falconer et al.* berichtet (*Falconer et al. 1995*), stellte sich CRP als geeignet zur Risikostratifizierung im Hinblick auf OS (11,4 vs. 6,8 Monate,  $p=0,009$ ; Tabelle 3-6), nicht jedoch für TTP heraus. Andere Autoren hatten hier wesentlich höhere Grenzwerte von z.B. 5 mg/dl verwendet (*Tanaka et al. 2008; Ueno et al. 2000*).

Zu Erhöhungen des Bilirubins als Abbauprodukt des Hämoglobins kommt es durch Cholestase bedingt durch Einengung des Gallengangs vorwiegend durch Tumoren des Pankreaskopfes. Bei symptomatischen Patienten kann die Einbringung von Gallengangs-Stents versucht werden. In der vorliegenden Untersuchung wiesen 58 von den 282 hier untersuchten Patienten (20,1%) Erhöhungen über den Referenzwert von 1,0 mg/dl auf. Dieses auch als Hyperbilirubinämie bezeichnete Phänomen wurde als negativer Prognosefaktor beim Pankreaskarzinom beschrieben (*Moore et al. 2003; Ueno et al. 2000*) und erreichte für den Endpunkt OS sowohl für den cut-off von 1,0 mg/dl (9,7 vs. 7,2 Monate,  $p=0,003$ ) als auch nach Transformation in  $\log$  [Bilirubin] (HR 1,43;  $p<0,001$ ) höchste statistische Signifikanz (siehe Tabelle 3-6). In der multivariaten Analyse mit allen Faktoren blieb es neben Tumorstadium und KPS sogar der einzige Laborparameter mit unabhängiger Aussagekraft (siehe Tabelle 3-9). Allerdings kann es bei Cholestase zu falsch hohen CA 19-9 Werten kommen. Es besteht vermutlich eine Korrelation zum CA 19-9, was zu Interferenzen im Cox-Modell geführt haben könnte und einen Einschluss der beiden Faktoren (wie auch der weiteren Laborparameter) in getrennte Modelle rechtfertigt.

Ein weiterer häufig eingesetzter, jedoch im Vergleich zum CA 19-9 weit weniger gut erforschter Tumormarker beim Pankreaskarzinom ist das Carcino-Embryonale Antigen (CEA) (*Duffy et al. 2010*). Einige Autoren fanden ein kürzeres Überleben bei Werten jenseits 10 ng/ml (*Tanaka et al. 2008; Ueno et al. 2000; Ikeda et al. 2001*). Für den Endpunkt OS konnten in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Ergebnisse festgestellt werden, wohl aber für TTP, sowohl in univariater Analyse mit cut-off von 4,5 ng/ml, was dem Median im Kollektiv entsprach (6,1 vs. 3,5 Monate;  $p<0,001$ ; Tabelle 3-5), als auch nach Transformation mit  $\log$  [CEA] (HR 1,11;  $p=0,004$ ; Tabelle 3-5). Bei einer Anpassung um die klinischen Faktoren Alter, Grading und KPS behielt

CEA neben dem Alter seine unabhängige prognostische Aussagekraft (siehe Tabelle 3-8).

Bereits wiederholt wurde eine Anämie bei Therapiebeginn, angezeigt durch erniedrigte Hämoglobinwerte als negativer Prognosefaktor beim Pankreaskarzinom diskutiert (*Tanaka et al. 2008; Krishnan et al. 2006*). Da Patienten mit ausgeprägter Anämie (Hb < 9 g/dl) jedoch nach den Ein- bzw. Ausschlusskriterien erst gar nicht in die beiden prospektiven klinischen Studien aufgenommen worden waren, konnte hier die prognostische Aussagekraft prätherapeutisch bestehender Anämie nicht bestätigt werden.

### **4.3 PROGNOSTISCHE AUSSAGEKRAFT DER CA 19-9 KINETIK BEI PALLIATIVER ERSTLINIEN-CHEMOTHERAPIE**

Neben der absoluten Höhe des CA 19-9 als prognostischer Faktor zu Therapiebeginn kommen serielle, d.h. im weiteren Verlauf durchgeführte Messungen des Tumormarkers als Mittel zur Abschätzung der Therapieeffizienz zum Einsatz. Interessant ist hierbei vor allem die Veränderung gegenüber den vor Therapiebeginn gemessenen Werten. Zahlreiche Autoren beschäftigten sich mit der Hypothese, ob ein Rückgang um einen bestimmten Prozentsatz unter Chemotherapie mit verlängerter TTP bzw. OS assoziiert ist, wie Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 zeigen.

Hierbei wird allerdings deutlich, dass auf Grund mehr oder weniger willkürlicher Definitionen eines möglichen cut-offs und unterschiedlicher Zeitpunkte, zu denen die CA 19-9 Kinetik berechnet wird, eine endgültige Definition für einen prognostisch relevanten Rückgang des Tumormarkers derzeit nicht möglich ist (*Duffy et al. 2010*).

Tabelle 4-3: Übersicht über ausgewählte Studien zum prognostischen Stellenwert der CA 19-9 Kinetik unter Chemotherapie mit dem Endpunkt TTP

Autoren	n	Definition des Tumormarker-Ansprechens		Mediane TTP, Monate	
		nach Zeitraum	Veränderung, (%)	responder	non-responder
<i>Wasan et al. 2009</i>	75	Nadir, jeder Zeitpunkt	≥ -25%	6,7	2,5 (p=0,100)
<i>Vormittag et al. 2009</i>	84	innerhalb Monat 1	Anstieg in 20% Schritten	HR 1,00	HR 1,065 (p<0,001)
		innerhalb Monat 2	Anstieg in 20% Schritten	HR 1,00	HR 1,339 (p<0,001)
<i>Reni et al. 2009</i>	204	Nadir, jeder Zeitpunkt	< -50%		2,5
			-50% – -89%	6,2	(signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen)
			≥ -90%	9,1	
<i>Nakai et al. 2008</i>	72	Tag 28	Quartile	n.a.	n.a. (p=0,003)
		Tag 56	Quartile	n.a.	n.a. (p=0,004)
<i>Hess et al. 2008</i>	175	Tag 42	-25%	5,9	3,9 (p=0,002)
			-50%	5,7	5,0 (p=0,021)
<i>Wong et al. 2008</i>	75	Nadir, jeder Zeitpunkt	Anstieg	1,8	
			-0% – -50%		3,9
			> -75%		6,7 (p<0,001)
<i>Park et al. 2007</i>	40	Tag 56	> -25%	8,2	2,6 (p=0,03)
<i>Ziske et al. 2003</i>	46	Tag 56	> -20%	6,6	2,0 (p<0,002)
<i>Halm et al. 2000</i>	43	Tag 56	> -20%	5,8	2,5 (p<0,001)



Tabelle 4-4: Übersicht über ausgewählte Studien zum prognostischen Stellenwert der CA 19-9 Kinetik unter Chemotherapie mit dem Endpunkt OS

Autoren	n	Definition des Tumormarker-Ansprechens		Medianes OS, Monate	
		nach Zeitraum	Veränderung	responder	non-responder
<i>Wasan et al. 2009</i>	75	Nadir, jeder Zeitpunkt	≥ -25%	8,8	5,2 (p=0,178)
<i>Vormittag et al. 2009</i>	84	innerhalb Monat 1	Anstieg in 20% Schritten	HR 1,00	HR 1,056 (p=0,002)
		innerhalb Monat 2	Anstieg in 20% Schritten	HR 1,00	HR 1,137 (p=0,102)
<i>Reni et al. 2009</i>	204	Nadir, jeder Zeitpunkt	< -50		6,5
			-50 – -89%	10,0	(signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen)
			≥ -90%	16,7	
<i>Nakai et al. 2008</i>	72	Tag 28	Quartile	n.a.	n.a. (p=0,108)
		Tag 56	Quartile	n.a.	n.a. (p=0,016)
<i>Hess et al. 2008</i>	175	Tag 42	≥ -25%	10,3	7,4 (p=0,13)
			≥ -50%	10,1	8,6 (p=0,53)
			≥ -75%	9,6	9,6 (p=0,99)
<i>Wong et al. 2008</i>	75	Nadir, jeder Zeitpunkt	Anstieg -0% – -50%		3,5
			> -75%	12,2	7,5
					(p<0,001)
<i>Park et al. 2007</i>	40	Tag 56	> -25%	13,9	6,0 (p=0,001)
<i>Maisey et al. 2005</i>	88	Tag 28-55	> -20%	HR 1,00	HR 1,95; (p=0,019)
<i>Ko et al. 2005</i>	76	Nadir, jeder Zeitpunkt	> -25%	9,6	4,6 (p<0,001)
			> -50%	10,8	5,8 (p<0,001)
			> -75%	12,0	6,0 (p<0,001)
<i>Sawaki et al. 2004</i>	40	3-4 Wochen	Rückgang	10.2	3,7 (p<0,001)

Autoren	n	Definition des Tumormarker-Ansprechens		Medianes OS, Monate	
		nach Zeitraum	Veränderung	responder	non-responder
<i>Stemmler et al. 2003</i>	77	Innerhalb 56 Tagen	$\geq -15\%$	9,0	4,8 (p<0,017)
			$\geq -50\%$	9,8	5,8 (p<0,022)
<i>Ziske et al. 2003</i>	46	Tag 56	$> -20\%$	12,8	8,1 (p=0,006)
<i>Saad et al. 2002</i>	28	Nadir, jeder Zeitpunkt	$\geq -50\%$	13,8	8,0 (p=0.0272)
<i>Halm et al. 2000</i>	43	Tag 56	$> -20\%$	8,9	3,7 (<0,001)
<i>Gogas et al. 1998</i>	39	Innerhalb 63 Tagen	$\geq -15\%$	11,1	6,2 (p=0,001)
<i>Ishii et al. 1997</i>	66	Innerhalb 56Tagen	$> -50\%$	4,7	2,9 (p: n.a.)

In der vorliegenden Arbeit wurden drei verschiedene, klinisch relevante Zeitpunkte gewählt: zum Ende des ersten Zyklus (Tag  $28 \pm 8$ ), des zweiten Zyklus (Tag  $56 \pm 8$ ) und der tiefsten Messwerte innerhalb beider Zyklen (Tag 20-64), zu denen die Veränderung des CA 19-9 gegenüber dem prätherapeutischen (=Baseline) Wert bestimmt und die Patienten nach zuvor definierten Grenzwerten von 25% und 50% Rückgang in Prognosegruppen eingeteilt wurden.

Zunächst wurden die Analysen an einer möglichst hohen Fallzahl durchgeführt. Es ist allerdings bekannt, dass ein Vergleich von CA 19-9 Werten, die mit unterschiedlichen Test-Kits ermittelt wurden, nicht uneingeschränkt möglich ist (*Boeck et al. 2006*). Deshalb wurden in Subgruppenanalysen nur die mit dem einheitlichen Elecsys® Assay bestimmten Werte untersucht.

In den mit „Validierung“ bezeichneten Analysen wurden Patienten mit erhöhtem Gesamtbilirubin ( $> 1,5 \times$  Referenzwert), wie von Schliemann et al. vorgeschlagen, ausgeschlossen (*Schlieman et al. 2003*). Analog zu *Hess et al. und Reni et al.* wurde die Landmark-Methode angewandt, wobei zur Reduzierung des sog. „guarantee-time

bias“ alle Patienten, die vor dem jeweiligen Stichtag (Tag 28±8 bzw. 56±8) einen Progress der Erkrankung aufwiesen und deren Erstlinientherapie somit beendet war, nicht mehr mit aufgenommen wurden. Schließlich wurden, ebenfalls analog zu *Hess et al.*, nur Patienten mit erhöhtem CA 19-9 vor Therapiebeginn ( $\geq$  Referenzwert von 37 U/ml) eingeschlossen.

*Nakai et al.* berichteten eine prognostische Relevanz für rückläufige CA 19-9 Werte, eingeteilt nach Quartilen der prozentualen Tumormarker-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert am Ende des ersten Zyklus (Tag 28) (*Nakai et al. 2008*). Für den Endpunkt OS waren in der Arbeit von *Nakai et al.* die Ergebnisse allerdings nur in der multivariaten Analyse signifikant, während im univariaten Modell der p-Wert bei 0,108 lag. Die Schlussfolgerung, dass ein frühes Tumormarkeransprechen nach nur 4 Wochen Chemotherapie einen relevanten Prognosefaktor darstellt, konnte in dieser Arbeit nicht mit vergleichbarer Evidenz nachgewiesen werden. Zwar konnte, wie in Tabelle 3-11 dargestellt, in einzelnen Subgruppenanalysen - unter anderem in der Analyse „Validierung Gesamtkollektiv“ - ein signifikanter Zusammenhang zwischen frühem, deutlichen CA 19-9 Rückgang von 50% und den beiden Endpunkten gefunden werden (TTP: 7,6 vs. 3,2 Monate,  $p=0,011$  - OS: 13,2 vs. 7,2 Monate,  $p=0,037$ ), allerdings erreichten nur 18 von insgesamt 109 Personen (17%) eine Halbierung des Ausgangswertes. Bei den mit Elecsys® getesteten Proben war der Anteil noch geringer (10%). Ein Abfall um 25 % zeigte sich in der Gruppe „Validierung Gesamtkollektiv“ bei immerhin 42 Patienten (39%), und erwies sich als signifikanter Prognosefaktor für TTP (4,4 vs. 3,2 Monate;  $p=0,027$ ), nicht jedoch für das OS. Insgesamt erscheint der Zeitpunkt nach lediglich vier Wochen Chemotherapie möglicherweise verfrüht für zuverlässige Prognoseabschätzungen mittels des Tumormarkers. Die wenigen Patienten, die deutliche Rückgänge um wenigstens 50% aufwiesen, fielen jedoch durch verlängerte TTP und OS auf.

Klinisch interessanter dürfte ohnehin der Zeitpunkt nach dem zweiten Zyklus (8 Wochen bzw. Tag 56) sein, da hier meist eine erste radiologische Überprüfung des Therapieerfolgs mittels der RECIST-Kriterien (*Eisenhauer et al. 2009*) erfolgt. Da die Beurteilung des Pankreaskarzinoms, insbesondere in der Computertomographie, durch ein Phänomen, das als „desmoplastische Stromareaktion“ bezeichnet wird und

vom Tumor selbst im benachbarten Gewebe ausgelöst wird, erschwert ist (*Brambs et al. 1993*), könnte die CA 19-9 Kinetik ergänzend wertvolle diagnostische Information liefern.

Die Resultate der Analysen für diesen Zeitpunkt finden sich in Tabelle 3-12. Ein Rückgang des CA 19-9 um 25% zeigte sich nur in der Subgruppe „Validierung Gesamtkollektiv“ für beide Endpunkte als signifikantes prognostisches Merkmal (TTP: 3,8 vs. 2,8 Monate;  $p=0,024$  – OS: 10,6 vs. 6,2 Monate;  $p=0,003$ ). Immerhin konnte das Ergebnis im Hinblick auf OS in den Analysen der mit Elecsys® getesteten Proben bestätigt werden.

Das Hauptproblem bei der Evaluierung des Biomarkeransprechens zu festen Zeitpunkten liegt im retrospektiven Ansatz dieser Studie, wobei zahlreiche Patienten aufgrund fehlender Folgemessungen ausgeschlossen werden mussten. So wiesen von insgesamt 254 mit Chemotherapie behandelten und nach Ein- und Ausschlusskriterien verfügbaren Patienten zum Ende des ersten Zyklus (Tag  $28\pm 8$ ) nur 138 (54%) trotz eines erweiterten Zeitraums von  $\pm 8$  Tagen um den eigentlichen Termin eine zweite CA 19-9 Messung auf, beim zweiten Zyklus (Tag  $56\pm 8$ ) waren es sogar nur 119 (47%). Andere Autoren berichten von ähnlich hohen Ausfallraten (*Hess et al. 2008; Maisey et al. 2005*).

Daher wurde in einem folgenden Schritt, analog zu anderen Studien (*Reni et al. 2009; Stemmler et al. 2003*), die niedrigste Messung (= Nadir) innerhalb der ersten beiden Zyklen (Tag 20-64) ausgewählt. So konnten insgesamt 186 Patienten in die Analysen eingeschlossen werden (siehe Tabelle 3-13). Hier zeigte der cut-off eines mindestens einmalig nachgewiesenen CA 19-9 Rückgangs um 25% einen signifikanten Zusammenhang mit den beiden klinischen Endpunkten (TTP: 5,8 vs. 4,4 Monate;  $p=0,018$  – OS: 11,9 vs. 8,2 Monate;  $p=0,003$ ). Diese Ergebnisse konnten in sämtlichen Subgruppenanalysen bestätigt werden.

Die Ergebnisse in den Subgruppen zur Validierung sind insgesamt als verlässlicher zu betrachten, da in ihnen bekannte Einflussfaktoren auf die Messungen des CA 19-9 wie erhöhtes Gesamtbilirubin und statistische Störgrößen wie der guarantee-time Bias weitestgehend reduziert sind. Die Fallzahl erniedrigte sich allerdings in diesen

Analysen von 186 Fällen um 48 auf 138 Fälle. Auffällig war, dass trotz erniedrigter Fallzahl durchweg statistisch signifikantere Unterschiede zwischen den Kategorien festgestellt werden konnten. Andere Autoren konnten demgegenüber nach Einführung von Landmarks keine robuste Korrelation zwischen CA 19-9 Kinetik und klinischen Endpunkten mehr feststellen (*Hess et al. 2008*). Der Grund für die signifikanteren Ergebnisse nach „Verschärfung“ der Ein- und Ausschlusskriterien liegt in der jetzigen Arbeit jedoch möglicherweise hauptsächlich darin begründet, dass nur noch Patienten mit über dem Referenzwert von 37 U/ml liegenden CA 19-9 Werten bei Therapiebeginn, analog zu anderen Autoren wie *Reni et al.* und *Stemmler et al.*, eingeschlossen wurden. Betrachtet man diese Subgruppe mit Werten zwischen der unteren Nachweisgrenze und dem Referenzbereich, so fallen diese insgesamt 21 Patienten mit sehr günstigen Ergebnissen für TTP von 14,4 Monaten bzw. 18,0 Monaten für OS auf. Die Mediane für TTP und OS im Gesamtkollektiv lagen bei 5,1 bzw. 9,0 Monaten. Allerdings wiesen nur 3 dieser 21 Personen (14%) einen Rückgang des CA 19-9 um wenigstens 25% und sogar nur 2 (10%) eine Halbierung des Ausgangswertes auf. Somit befand sich ein Großteil dieser Patienten mit diesen günstigen Überlebensdaten in den Analysen des Gesamtkollektivs in der ungünstigen Prognosegruppe, während sie in der Gruppe „Validierung Gesamtkollektiv“ fehlten. Personen mit niedrigen CA 19-9 Werten scheinen somit prognostische Vorteile bezüglich TTP und OS zu besitzen, fallen aber entsprechend seltener durch rückläufige Tumormarkerwerte auf.

Hierbei wird erneut die Problematik in der Verwendung von cut-offs für die Definition eines Biomarkeransprechens deutlich: zwar sind solche Grenzwerte gut verständlich und anschaulich, gehen jedoch mit einem enormen Informationsverlust, sowohl innerhalb einer Prognosegruppe als auch zwischen den Gruppen einher (*Altman et al. 2006*). Betrachtet man beispielsweise einen Grenzwert von 50%, so befinden sich zwei Patienten mit einem Rückgang um 51% bzw. 99 % in der gleichen Prognosegruppe. Andererseits wird für eine Person mit einer Reduktion des Tumormarkers um 49%, die somit in der schlechteren Prognosegruppe liegt, ein signifikant schlechteres Ergebnis für TTP und OS angenommen, obwohl deren tatsächliche Überlebenszeiten im Bereich des Patienten mit einem Abfall von 51%

liegen dürften. Darüber hinaus geht in die Berechnung der Biomarker-Kinetik nicht ein, von welchem Ausgangswert der Rückgang erfolgte. Legt man die Annahme zu Grunde, dass es eine Korrelation zwischen der Höhe des CA 19-9 und dem Ausmaß der Tumorausbreitung gibt (*Tian et al. 1992*), so müsste ein Patient, der nach zwei Zyklen Chemotherapie beispielsweise eine Halbierung seines prätherapeutischen Wertes von 100000 U/ml auf 50000 U/ml erreicht hat, dennoch eine ungünstigere Prognose besitzen als ein zweiter Patient, dessen Marker von 100 U/ml auf 50 U/ml reduziert werden konnte. Nach der konventionellen Berechnung der Kinetik finden sich jedoch beide Personen in derselben Kategorie wieder.

Es spricht also Vieles dafür, kontinuierliche Variablen wie das CA 19-9, die sich dazu noch über die Zeit ändern können, auch als kontinuierliche Größen in die Analysen der Biomarkerkinetik einzubeziehen (*Royston et al. 2006*).

Dieser Ansatz wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und Epidemiologie der LMU (IBE) durch die Anwendung eines Modells verwirklicht, in dem das CA 19-9 als sog. „time-varying Covariate“, also sich über die Zeit ändernde Größe, in die Berechnung der Tumormarkerkinetik einging (siehe Kapitel 3.4). Von jedem Patienten gingen neben dem Ausgangswert vor Therapiebeginn mindestens drei weitere Messungen in die Berechnungen ein, so dass im Gegensatz zur konventionellen Berechnung mittels cut-off zu bestimmten Zeitpunkten der Biomarker als sich über die Zeit ändernde Größe Beachtung fand und zugleich nicht die Gefahr bestand, sich auf eine einzige, möglicherweise durch verschiedene Störgrößen wie Cholestase verfälschte Messung zu beziehen.

Mit jeder neuen Messung fand eine Neuberechnung des Risikos für den jeweiligen Endpunkt statt, so dass für jeden individuellen Patienten zu jedem Zeitpunkt unter Chemotherapie das aktuelle Risiko anhand des neuesten Messwerts ermittelt werden kann. Die volle Information der CA 19-9 Kinetik bleibt somit unter Berücksichtigung der absoluten Höhe des Tumormarkers erhalten.

Die zuvor festgelegten Endpunkte der Studie konnten mit Hilfe dieses neuartigen Ansatzes für die CA 19-9 Kinetik unter Erstlinien-Chemotherapie erreicht werden: sowohl für TTP (HR=1,45;  $p < 0,001$ ; Tabelle 3-16) als auch OS (HR=1,38;  $p < 0,001$ ;

Tabelle 3-17) konnten statistisch signifikante, unabhängige Zusammenhänge mit seriellen Biomarkermessungen gezeigt werden.

Sicherlich ist die Interpretation der Hazard Ratios, wie in Kapitel 3.4.1 beschrieben, auf den ersten Blick schwieriger zu verstehen als die Kategorisierung in Prognosegruppen nach festgesetzten Grenzwerten. Das Modell mit time-varying Covariates scheint dem herkömmlichen Modell der Cox-Regression jedoch hinsichtlich der biologischen Wertigkeit des CA 19-9 überlegen: In der konventionellen Cox-Analyse, wie beispielsweise für die Analyse des log [CA 19-9] vor Therapiebeginn verwendet, findet nur einmal (nämlich bei Therapiebeginn) eine Abschätzung des Effekts des Tumormarkers auf den Endpunkt (TTP oder OS) statt, und dieser Effekt wird dann über die Zeit als konstant angenommen. Diese Proportionalität ist die zentrale Annahme des Cox Modells (*Ziegler et al. 2004*) – und damit insofern unscharf für das CA 19-9, da dieses als sich ständig ändernder Wert keinen konstanten Effekt über die Zeit, wie z.B. das Geschlecht eines Patienten, besitzt. Mit Hilfe der „time-varying Covariates“ wird diese Variabilität des Tumormarkers erfasst. Damit ist jedoch auch das Cox-Modell mit „time varying Covariates“ nicht mehr als proportionales Hazard Modell zu bezeichnen, da diese Proportionalität nicht mehr gegeben ist (*Collett 2003*).

Ein entscheidender Vorteil der „time-varying Covariates“ ist, dass diese Methode im Vergleich zu den bisherigen Analysen zum prognostischen Stellenwert des CA 19-9 (siehe Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4) unabhängig von festgelegten Grenzwerten für ein Biomarkeransprechen und fixen Zeitpunkten für eine Tumormarkermessung ist. Betrachtet man die Fülle an unterschiedlichen Definitionen durch verschiedene Autoren in den bisherigen Studien, so scheint die jetzige Methode unabhängiger von subjektiven Einschätzungen und könnte bei externer Validierung vergleichbarere Ergebnisse liefern.

Ein limitierender Faktor für die hier durchgeführten Analysen liegt im rein retrospektiven Ansatz und der begrenzten Fallzahl. Im Gegensatz zu anderen Studien, z.B. *Hess et al.*, wurden allerdings nur Messungen mit einheitlichem Testverfahren verwendet, womit eine methodenabhängige Verzerrung der

Ergebnisse verhindert werden konnte (*Stieber et al. 2008*), (*Boeck et al. 2006*). Insgesamt stellt dieser neuartige, wissenschaftlich-akademisch geprägte Ansatz gerade im Hinblick auf das bisherige Fehlen klarer und akzeptierter Richtlinien für die Verwendung des CA 19-9 beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom einen weiteren Schritt zur Etablierung des Tumormarkers bei dieser schwerwiegenden Erkrankung dar.

#### **4.4 PROGNOSTISCHE AUSSAGEKRAFT DER KINETIK VON CEA, CRP UND LDH UNTER PALLIATIVER ERSTLINIEN-CHEMOTHERAPIE**

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, eine mögliche Rolle weiterer, z.T. regelmäßig bestimmter Parameter als Prognosefaktoren unter Erstlinientherapie zu überprüfen. Die prognostische Aussagekraft von CEA, CRP und LDH bei Therapiebeginn konnte bereits gezeigt werden (siehe Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6). In der bisherigen Literatur existieren allerdings keine Berichte über Untersuchungen zur Kinetik dieser Faktoren, so dass sinnvolle Definitionen für cut-offs erst gefunden werden mussten.

Für CEA erfolgten die Berechnungen zu festen Zeitpunkten (Zyklus 1 und Zyklus 2) sowie zu jedem Zeitpunkt innerhalb der ersten beiden Zyklen (Tag 20-64). Die Auswahl der Grenzwerte erfolgte sowohl anhand der Erfahrungen beim CA 19-9 (Rückgang um wenigstens 25%) als auch an den RECIST-Kriterien, wo ein Anstieg um 20% der Tumormasse in der radiologischen Bildgebung als Obergrenze für die Definition einer stabilen Erkrankungssituation gilt. Dazwischen wurde die Kategorie CEA-Rückgang vs. Anstieg festgesetzt. Insgesamt konnte keine der durchgeführten univariaten Analysen für die Endpunkte TTP und OS statistisch signifikante Ergebnisse zeigen (siehe Tabelle 3-18). Für den Endpunkt TTP ergaben sich teilweise sogar paradoxe Resultate mit längerem medianen Gesamtüberleben für die Personen mit weniger ausgeprägten rückläufigen bzw. zunehmenden Werten.

Vergleicht man die Kinetik von CEA und CA 19-9, hier am Beispiel des Nadirs innerhalb der ersten beiden Zyklen verdeutlicht, so wird klar, dass CEA zu weniger



ausgeprägten Ausschlägen als das CA 19-9 neigt: von 56 Patienten lagen Messungen beider Marker vor. Während das CA 19-9 einen medianen Rückgang um 28% aufwies und 30 Personen (54%) die Definition eines Tumormarkeransprechens für den Grenzwert von 25% erreichten, wiesen diese Patienten für CEA lediglich ein medianes Absinken um 9% auf, wobei nur 18 Patienten (32%) der vermuteten günstigen Prognosegruppe zugeteilt wurden. Die Definition für ein CEA-Ansprechen unter Chemotherapie kann daher nicht denselben Kriterien wie für das CA 19-9 folgen. Als angemessener erwiesen sich die Kategorien Rückgang vs. Anstieg bzw. der Grenzwert eines Anstiegs um maximal 20% und sollten, zumindest für den Endpunkt OS, im prospektiven Ansatz mit höherer Fallzahl wiederholt werden.

Die Kinetik von CRP und LDH wurde nur für die Analyse der Nadir-Werte innerhalb der beiden ersten Chemotherapiezyklen durchgeführt, da zu festgesetzten Zeitpunkten die Möglichkeit bestand, dass eine einmalige Erhöhung durch gutartige, nicht tumorbedingte Erkrankungen ausgelöst war.

Über die Bedeutung des CRP als Prognosefaktor bei Therapiebeginn wurde bereits von anderen Autoren berichtet. CRP ist ein in der Leber synthetisiertes Protein, dessen Konzentrationen in der Akutphase von Entzündungen oder Gewebsverletzungen ansteigen (*Gressner 2007*). In ähnlicher Weise wurde kürzlich für Serum-Amyloid A (SAA) und Haptoglobin, ebenfalls akute Phase Proteine, ein möglicher Nutzen bei der Diagnosestellung des Pankreaskarzinoms beschrieben (*Firpo et al. 2009*). Die Autoren vermuteten hier, dass durch die Tumoraktivität eine permanente Akutphase-Entzündungsreaktion aufrecht erhalten wird, was zu einem Anstieg der entsprechenden Proteine auch bei Karzinompatienten führt. Ähnliches ist auch für CRP beim kolorektalen Karzinom beschrieben (*Koike et al. 2008*). Nach diesen Annahmen würde also ein permanent erhöhtes CRP für eine anhaltende Tumoraktivität sprechen. Es schien daher die bisher unbeantwortete Frage sinnvoll, ob ein dauerhafter Verbleib dieses akute-Phase Proteins über einem bestimmten Grenzwert mit einer schlechteren Prognose verknüpft ist. Als Grenzwerte wurden in der vorliegenden Arbeit der Referenzwert von 0,5 mg/dl sowie der mediane Wert bei Therapiebeginn von 1,0 mg/dl festgelegt (siehe Tabelle 3-19).

Während der Referenzwert von 0,5 mg/dl den primären Endpunkt eines verbesserten Gesamtüberlebens nicht erfüllte ( $p=0,073$ ), fielen Patienten mit innerhalb der ersten beiden Zyklen dauerhaft über 1,0 mg/dl erhöhtem CRP durch signifikant kürzeres Überleben auf (4,0 vs. 10,3 Monate;  $p=0,004$ ). In einer multivariaten Analyse (Tabelle 3-20) bewies die CRP-Kinetik neben weiteren klinischen Faktoren und dem CA 19-9 ihren unabhängigen Charakter (HR 2,96;  $p=0,004$ ). Für TTP ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Prognosegruppen.

Ein erhöhtes CRP könnte somit für eine aggressivere Tumorbiologie sprechen, wobei die dauerhafte durch den Tumor hervorgerufene systemische Inflammation die Prognose für das Gesamtüberleben verschlechtern könnte.

Analog zum CRP wurde für die LDH der Referenzwert von 250 U/l als cut-off definiert. Dieser Grenzwert musste allerdings nach unten korrigiert werden (200 U/l), weil nur 8 von 65 Patienten einen über dem Referenzwert liegenden Nadir aufwiesen.

Die Ergebnisse dieser Analysen sind in Tabelle 3-21 dargestellt. Zwar zeigten die 38 von insgesamt 65 Personen (58%), die wenigstens zu einem Zeitpunkt eine Messung  $\leq 200$  U/l besaßen, eine günstigere TTP (4,4 vs. 2,3 Monate) und ein verlängertes OS (9,3 vs. 7,5 Monate), die Unterschiede zwischen den Kategorien waren jedoch nicht statistisch signifikant. Auch hier empfiehlt sich jedoch die Überprüfung an höherer Fallzahl im möglichst prospektiven Ansatz.

#### **4.5 DIE PROGNOSTISCHE AUSSAGEKRAFT VON CA 19-9, CEA, CRP UND LDH UNTER PALLIATIVER ZWEITLINIEN-CHEMOTHERAPIE**

Der Anteil an Patienten, die nach Versagen einer Erstlinientherapie mindestens eine weitere Behandlung erhielten, wurde in ausgewählten, randomisierten Phase III-Studien mit 16%-56% angegeben (*Boeck et al. 2008*). Eine Quote von 60% für eine Zweitlinienbehandlung, wie sie die LMU-Patienten in dieser Arbeit aufweisen, ist somit überdurchschnittlich hoch. Die Mediane für TTP und OS ab Therapiebeginn

betragen bei diesen 70 Patienten 2,7 bzw. 5,4 Monate (siehe Tabelle 3-23) und liegen somit im Bereich von zum Teil deutlich kleineren Phase II-Studien, die für TTP zwischen 1,6 – 5,1 Monate, für OS zwischen 2,9 und 10,3 Monate berichteten (*Boeck et al. 2008*).

Die kürzlich publizierten Ergebnisse der CONKO-003 Studie weisen auf Vorteile für das Gesamtüberleben bei einer Behandlung mit einer Kombination aus Oxaliplatin mit 5-FU/Folinsäure gegenüber alleinigem 5-FU hin (*Pelzer et al. 2008*). Auch nach den Empfehlungen der NCCN sollten derzeit ausgewählte Patienten nach dem Versagen einer Erstlinientherapie eine Weiterbehandlung mit Chemotherapie erhalten (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, V.2.2011). Die Evaluation von prognostischen Faktoren, die gerade in diesem schwierigen, oft von früher Tumorprogression und Begleitkomplikationen geprägten Erkrankungsstadium neben der Bildgebung eine Effektivitätskontrolle und prognostische Information liefern können, ist somit ein dringliches und bisher nahezu unerforschtes Gebiet.

Wie schon bei Erstlinientherapie wurden die Parameter CA 19-9, CEA, CRP und LDH für die Analyse ihrer Kinetik ausgewählt. Für CA 19-9 bei Beginn einer Zweitlinientherapie konnte bereits von anderen Arbeitsgruppen eine unabhängige prognostische Aussagekraft für cut-offs von 400 U/ml bzw. den zehnfachen oberen Referenzbereich gezeigt werden (*Maréchal et al. 2007; Reni et al. 2008*).

Nur wenige Autoren berichteten bislang über ein CA 19-9 Ansprechen auf eine Zweitlinien-Chemotherapie. Die meisten Patienten erfuhren innerhalb der Beobachtungsperiode ein Fortschreiten der Grunderkrankung, so dass jeweils nur 17% bzw. 23% eine Halbierung des Ausgangswertes aufwiesen (*Kulke et al. 2007; Boeck et al. 2007*). Diese Daten lassen annehmen, dass ausgeprägte Tumormarkerrückgänge eher die Ausnahme sind und bekräftigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, in der für CA 19-9 und CEA ein Anstieg um 16,3% bzw. 18,0% im Median gegenüber dem Ausgangswert beobachtet werden konnte (siehe Tabelle 3-24).

Das Ziel einer Zweitlinientherapie nach Versagen der Erstlinienbehandlung ist primär auf eine Erkrankungsstabilisation beschränkt, weshalb hier, wie schon beim

CEA unter Erstlinientherapie, in Anlehnung an die RECIST-Kriterien (*Eisenhauer et al. 2009*) bis zu einem Anstieg von 20% von einer Stabilisierung ausgegangen wurde.

Legt man diesen Grenzwert zu Grunde, zeigten drei der vier Parameter, nämlich CA 19-9, CEA und CRP eine signifikante Korrelation mit dem OS (siehe Tabelle 3-25). Ein Anstieg um > 20% für CEA und CRP erwies sich auch in der multivariaten Analyse als negativer prognostischer Faktor im Bezug auf OS (siehe Tabelle 3-26). Dass die CEA-Kinetik im Gegensatz zur Erstlinientherapie hier höchst signifikante Resultate ergab, könnte mit dem fortgeschritteneren Erkrankungsstadium zu erklären sein. Möglicherweise zeigt der Tumormarker erst bei höherer Tumorlast relevante Ausschläge, die sich dann auch prognostisch verwerten lassen.

Sicherlich besitzt diese monozentrische, retrospektive Studie zur Zweitlinientherapie einige Einschränkungen, die meist auf das fortgeschrittene, von Begleiterkrankungen und Komplikationen gekennzeichnete Erkrankungsstadium zurückzuführen sind. Bei der Suche nach seriellen Werten im Therapieverlauf musste bei Vorliegen einer stark schwankenden Zahl an Bestimmungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf Messungen zurückgegriffen werden, die im breiten Intervall zwischen Tag neun und Tag 68 nach Therapiebeginn durchgeführt worden waren. Der mediane Zeitabstand belief sich insgesamt aber auf 35 Tage, was dem Beginn des zweiten Zyklus entspricht. Ebenso war die Einführung von Landmarks zur Reduzierung des „guarantee-time Bias“ (*Buyse et al. 1996; Anderson et al. 1983*) nicht möglich. Der Anteil an frühen Todesfällen vor Tag 68, d.h. dem letzten Zeitpunkt zur Evaluation der Kinetik, hielt sich allerdings in Grenzen. So waren dies beim CA 19-9 acht von 57 Fällen (14%). Als positiv für die Aussagekraft dieser Analysen ist anzumerken, dass alle CA 19-9 Messungen mit einheitlicher Methode, die CEA Messungen zwar mit verschiedenen Test-Kits, aber unter Beibehaltung des jeweiligen Herstellers beim einzelnen Patienten bestimmt worden waren.

Zusammengefasst sind diese Beobachtungen der Kinetik von CA 19-9, CEA CRP und LDH die ersten dieser Art beim mit Zweitlinientherapie behandelten Pankreaskarzinom. Sie sind daher primär zur Generierung von Hypothesen gedacht, die Hinweise für eine weitere Überprüfung im prospektiven Ansatz liefern können.

Es darf jedoch zu Recht gehofft werden, dass die Evaluation dieser Parameter gerade in diesem schwerwiegenden Erkrankungsstadium zu einer Therapieoptimierung durch individuellere Behandlungskonzepte führt.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Insgesamt wurden in einer zentralen Datenbank 291 Patienten erfasst. Hiervon waren 116 im Klinikum Großhadern behandelt worden, davon 67% im Rahmen von prospektiven klinischen Studien. 122 Patienten entstammten der RO-96 Studie und 53 weitere der GEMOX CET-Studie. Alle Patienten wiesen ein histologisch gesichertes Pankreaskarzinom in fortgeschrittenem Stadium auf. So waren 83,5% der Karzinome metastasiert und 16,4% lokal fortgeschritten. Das mediane Gesamtüberleben betrug 9,0 Monate, die mediane Zeit bis zur Tumorprogression 5,1 Monate.

In einem ersten Schritt wurde die prognostische Relevanz des CA 19-9 vor Therapiebeginn (Baseline) untersucht. Im univariaten Modell ergaben sich für den CA 19-9 cut-off von 1000 U/ml statistisch signifikante Werte für TTP und OS sowohl für alle als auch die mit einheitlicher Messmethode (Elecsys®) bestimmten Werte. In die multivariaten Analysen wurde jeweils der natürliche Logarithmus für die CA 19-9 Werte einbezogen [ $\log$  CA 19-9]. Hierbei verlor CA 19-9 unter Berücksichtigung aller laborchemischer und klinischer Faktoren seine unabhängige prognostische Aussagekraft. Wegen möglicher Interferenzen, insbesondere der laborchemischen Parameter, erfolgte eine erneute Überprüfung des CA 19-9 im multivariaten Modell unter Einbeziehung lediglich der klinischen Merkmale Alter, Grading und KPS. Für den Endpunkt TTP blieb hierbei die unabhängige prognostische Relevanz des CA 19-9 erhalten, während sie für das Gesamtüberleben nur in der Subgruppe der mit einheitlicher Testmethode gemessenen Werte erhalten blieb.

Im nächsten Schritt wurde die klinische Bedeutung der CA 19-9 Kinetik im Verlauf der Chemotherapiebehandlung evaluiert. Dies erfolgte zu festen Zeitpunkten nach dem ersten bzw. zweiten Zyklus (vier bzw. acht Wochen) und zu jedem Zeitpunkt innerhalb dieses Zeitraums (Nadir). Ein CA 19-9 Rückgang um 25% war hierbei mit signifikant verlängerter TTP und längerem Gesamtüberleben assoziiert, während ein Abfall um  $\geq 50\%$  keine statistische Signifikanz erreichte. Ebenso lieferten die Analysen mit zu festen Zeitpunkten bestimmten CA 19-9 Werten keine konstant signifikanten Ereignisse.

Zur Definition von möglichen Störfaktoren wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Hierbei wurden beispielsweise nur die mit einheitlicher Testmethode (Elecsys®) ermittelten Werte, sowie nur diejenigen Patienten, die zum Ende des zweiten Zyklus noch keinen Progress gezeigt hatten (Landmark-Methode), ein Gesamtbilirubin von  $< 1,5$  mg/dl zu Baseline und CA 19-9 Werte über dem Normalwert von 37,0 U/ml besaßen, eingeschlossen. Diese Subgruppenanalysen lieferten durchweg höher signifikante Werte. Der größte Effekt dürfte aber wohl auf die höheren Ausgangswerte für CA 19-9 zurückzuführen sein. Personen mit höheren Werten zu Therapiebeginn scheinen eine größere Wahrscheinlichkeit für einen deutlicher ausgeprägten CA 19-9 Rückgang zu haben.

Eine zentrale Aufgabe dieser Arbeit war die Anwendung innovativer statistischer Verfahren. Insbesondere sollte erreicht werden, eine Risikoabschätzung für die CA 19-9 Kinetik unabhängig von cut-offs unter Erhaltung des absoluten Wertes zu berechnen. Die Methode der time-varying Covariates ermöglichte es, zu jedem Zeitpunkt unter Chemotherapie das aktuelle Risiko für Progress bzw. Tod anhand der jeweils aktuellsten CA 19-9 Messung unter Berücksichtigung der vorausgegangenen Werte zu ermitteln. Unter Anwendung des time-varying Covariates Modells zeigte sich ein deutlich erhöhtes Risiko für frühen Progress oder Tod bei Patienten mit hohen Baseline-Werten. Im weiteren Therapieverlauf ist ein Rückgang des CA 19-9 zwar mit einer Risikoreduktion verbunden (d.h. die Kurve flacht ab), jedoch besteht nach wie vor eine ungünstigere Risikokonstellation als für diejenigen Patienten, die von Beginn an niedrigere Werte aufweisen.

Neben dem Tumormarker CA 19-9 wurden weitere klinische und laborchemische Parameter bezüglich ihrer prognostischen Aussagekraft untersucht. Die klinischen Parameter KPS und Grading zeigten in der univariaten Analyse statistische Signifikanz, jedoch erwies sich im multivariaten Modell lediglich KPS als unabhängiger Faktor bezüglich des OS. Alter über dem Median von 63 Jahren zeigte sich als unabhängiger Prognosefaktor für TTP. Möglicherweise ist dies durch ein weniger rasches Tumorwachstum bei älteren Patienten zu erklären.

Die Laktat-Dehydrogenase erwies sich als ein unabhängiger prognostischer Faktor zu Baseline in Form des natürlichen Logarithmus neben den klinischen Merkmalen KPS, Grading und Alter. Die LDH-Kinetik scheint jedoch keine zusätzliche prognostische Information zu liefern.

CRP zeigte Bedeutung als unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben. Patienten, die unter Chemotherapie zu keinem Zeitpunkt eine Reduktion  $< 1,0$  mg/dl (= zweifacher Referenzwert) erreichten, fielen durch ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben auf.

CEA erwies sich nur für den Endpunkt TTP als potentieller Prognosefaktor und zeigte hier unabhängige Relevanz neben KPS, Grading und Alter. Als Verlaufsparemeter unter Chemotherapie erlangte es in den jetzigen Untersuchungen keine Bedeutung.

Zuletzt wurde die prognostische Aussagekraft der Kinetik von CA 19-9, CEA, CRP und LDH unter palliativer Zweitlinien-Chemotherapie überprüft. In diesem, zumeist von frühem Progress und Komorbiditäten geprägten Erkrankungsstadium wurde analog der RECIST-Kriterien untersucht, ob ein Rückgang bzw. Anstieg des jeweiligen Markers bis maximal 20% gegenüber dem Ausgangswert eine Stabilisierung der Erkrankungssituation und damit einen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens anzeigen kann. Für die Kinetik von CA 19-9, CEA und CRP ergaben sich statistisch signifikante Resultate.

Zusammenfassend bleibt der Tumormarker CA 19-9 nach jetzigem Stand der einzige sinnvolle Parameter zur Verlaufsbeurteilung und Prognoseabschätzung unter einer palliativen Chemotherapie. Die Festlegung von cut-offs ist gut verständlich und gibt dem behandelnden Arzt klare und einfache Vorgaben, ist jedoch unscharf und berücksichtigt insbesondere die absolute Höhe und die Ausgangswerte des CA 19-9 nicht.

Auch die Methode der time-varying-Covariates kann die radiologische Bildgebung als Standard zur Beurteilung des Therapieansprechens nicht ersetzen, jedoch könnte ein praktisch umsetzbarer Ansatz folgendermaßen formuliert werden: Die Messung des Tumormarkers CA 19-9 und weiterer potentieller Prognosefaktoren sollte



unmittelbar vor Therapiebeginn und danach in regelmäßigen, z.B. dreiwöchigen Abständen erfolgen. Die Verwendung einheitlicher Testkits im Verlauf ist Voraussetzung für die Vergleichbarkeit der Werte. Ein Patient mit niedrigen CA 19-9 Werten (bspw. < 1000 U/ml) besitzt ein günstigeres Risikoprofil als eine Person mit deutlich höheren Ausgangswerten. Personen mit niedrigeren Werten zeigen weniger häufig einen starken prozentualen Rückgang des Tumormarkers, besitzen aber dennoch eine günstigere Prognose als Patienten mit hohem Ausgangswert und deutlichem Rückgang.

\*\*\*\*\*

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

**Altman DG, Royston P (2006)** The cost of dichotomising continuous variables. *BMJ* 332 (7549): 1080.

**Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC, Brambs HJ, Feuerbach S, Grabenbauer G, Hahn S, Heinemann V, Hohenberger W, Langrehr JM, Lutz MP, Micke O, Neuhaus H, Neuhaus P, Oettle H, Schlag PM, Schmid R, Schmiegel W, Schlottmann K, Werner J, Wiedenmann B, Kopp I (2007)** S3-Leitlinie "Exokrines Pankreaskarzinom" 2007. *Z Gastroenterol* 45: 487-523.

**Anderson JR, Cain KC, Gelber RD (1983)** Analysis of survival by tumor response. *J Clin Oncol* 1 (11): 710-719.

**Bahra M, Neumann U (2008)** Surgical techniques for resectable pancreatic cancer. *Recent Results Cancer Res* 177: 29-38.

**Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Hussmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Kieschke J, Kraywinkel K, Meyer M, Stabenow R, Stegmaier C, Bertz J, Haberland J, Wolf U (2008)** Krebs in Deutschland 2003 - 2004 Häufigkeiten und Trends. 6. überarb. Aufl. Berlin, Robert Koch-Institut.

**Berger AC, Garcia M, Hoffman JP, Regine WF, Abrams RA, Safran H, Konski A, Benson AB, MacDonald J, Willett CG (2008)** Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol* 26 (36): 5918-5922.

**Berger AC, Meszoely IM, Ross EA, Watson JC, Hoffman JP (2004)** Undetectable preoperative levels of serum CA 19-9 correlate with improved survival for patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 11 (7): 644-649.

**Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB (2002)** Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 20 (15): 3270-3275.

**Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS (2007)** National failure to operate on early stage pancreatic cancer. *Ann Surg* 246 (2): 173–180.

**Boeck S, Hoehler T, Seipelt G, Mahlberg R, Wein A, Hochhaus A, Boeck H, Schmid B, Kettner E, Stauch M, Lordick F, Ko Y, Geissler M, Schoppmeyer K, Kojouharoff G, Golf A, Neugebauer S, Heinemann V (2008)** Capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) versus capecitabine plus gemcitabine (CapGem) versus gemcitabine plus oxaliplatin (GemOx): final results of a multicenter randomized phase II trial in advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 19 (2): 340–347.

**Boeck S, Heinemann V (2008)** The role of second-line chemotherapy after gemcitabine failure in patients with advanced pancreatic cancer. *Future Oncol* 4 (1): 41–50.

**Boeck S, Stieber P, Holdenrieder S, Wilkowski R, Heinemann V (2006)** Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer. *Oncology* 70 (4): 255–264.

**Boeck S, Wilkowski R, Bruns CJ, Issels RD, Schulz C, Moosmann N, Laessig D, Haas M, Golf A, Heinemann V (2007)** Oral capecitabine in gemcitabine-pretreated patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology* 73 (3-4): 221–227.

**Brambs HJ, Claussen CD (1993)** Pancreatic and ampullary carcinoma. Ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging and angiography. *Endoscopy* 25 (1): 58–68.

**Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD, Bowry C, Buckels JA (2001)** Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 19 (15): 3447–3455.

**Bühl (2008)** SPSS 16 Einführung in die moderne Datenanalyse. 11., überarb. und erw. Aufl. München, Pearson Studium.

**Burriss HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Hoff DD von (1997)** Improvements in survival and clinical benefit

with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 15 (6): 2403–2413.

**Buyse M, Piedbois P (1996)** On the relationship between response to treatment and survival time. *Stat Med* 15 (24): 2797–2812.

**Cartwright TH, Cohn A, Varkey JA, Chen Y, Szatrowski TP, Cox JV, Schulz JJ (2002)** Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 20 (1): 160–164.

**Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouché O, Bosset JF, Aparicio T, Mineur L, Azzedine A, Hammel P, Butel J, Stremsdoerfer N, Maingon P, Bedenne L (2008)** Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 19 (9): 1592–1599.

**Chen J, Baithun SI (1985)** Morphological study of 391 cases of exocrine pancreatic tumours with special reference to the classification of exocrine pancreatic carcinoma. *J Pathol* 146 (1): 17–29.

**Collett D (2003)** Modelling survival data in medical research. 2. ed. Boca Raton, Chapman & Hall/CRC.

**Cox DR (1972)** Regression Models and life-tables. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 34: 187–220.

**Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M (2011)** FOLFIRINOX versus Gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364:1817-1825.

**Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, Harper PG, Dunn J, Tudur-Smith C, West J, Falk S, Crellin A, Adab F, Thompson J, Leonard P, Ostrowski J, Eatock M, Scheithauer W, Herrmann R, Neoptolemos JP (2009)**

Phase III randomized comparison of Gemcitabine versus Gemcitabine plus Capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 27 (33): 5513-5518.

**Cutsem E van, Velde H van de, Karasek P, Oettle H, Vervenne WL, Szawlowski A, Schoffski P, Post S, Verslype C, Neumann H, Safran H, Humblet Y, Perez Ruixo J, Ma Y, Hoff D von (2004)** Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 22 (8): 1430-1438.

**Cutsem E van, Vervenne WL, Bennouna J, Humblet Y, Gill S, van Laethem J, Verslype C, Scheithauer W, Shang A, Cosaert J, Moore MJ (2009)** Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 27 (13): 2231-2237.

**Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, Haglund C, Holubec VL, Klapdor R, Nicolini A, Topolcan O, Heinemann V (2010)** Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. *Ann Oncol* 21(3): 441-447.

**Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J (2009)** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45 (2): 228-247.

**Falconer JS, Fearon KC, Ross JA, Elton R, Wigmore SJ, Garden OJ, Carter DC (1995)** Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cancer* 75 (8): 2077-2082.

**Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernandez del Castillo C, Warshaw AL (2006)** Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 24 (18): 2897-2902.

**Firpo MA, Gay DZ, Granger SR, Scaife CL, Di Sario JA, Boucher KM, Mulvihill SJ (2009)** Improved diagnosis of pancreatic adenocarcinoma using haptoglobin and serum amyloid A in a panel screen. *World J Surg* 33 (4): 716-722.

**Glanemann M, Shi B, Liang F, Sun X, Bahra M, Jacob D, Neumann U, Neuhaus P (2008)** Surgical strategies for treatment of malignant pancreatic tumors: extended, standard or local surgery? *World J Surg Oncol* 6: 123.

**Gogas H, Lofts FJ, Evans TR, Daryanani S, Mansi JL (1998)** Are serial measurements of CA19-9 useful in predicting response to chemotherapy in patients with inoperable adenocarcinoma of the pancreas? *Br J Cancer* 77 (2): 325–328.

**Goonetilleke KS, Siriwardena AK (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.

**Gressner (2007)** Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik Band 1: Klinische Chemie – Präanalytik, Analytik, Kenngrößen, Interpretation. Berlin, Heidelberg, New-York, Springer Verlag.

**Halm U, Schumann T, Schiefke I, Witzigmann H, Mössner J, Keim V (2000)** Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 82 (5): 1013–1016.

**Hart AR, Kennedy H, Harvey I (2008)** Pancreatic cancer: a review of the evidence on causation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6 (3): 275–282.

**Hashimoto K, Ueno H, Ikeda M, Kojima Y, Hagihara A, Kondo S, Morizane C, Okusaka T (2009)** Do recurrent and metastatic pancreatic cancer patients have the same outcomes with gemcitabine treatment? *Oncology* 77 (3-4): 217–223.

**Heinemann V (2002)** Gemcitabine in the treatment of advanced pancreatic cancer: a comparative analysis of randomized trials. *Semin Oncol* 29 (6 Suppl 20): 9–16.

**Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C (2008)** Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 8: 82.

**Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schönekeas H, Rost A, Neuhaus H, Haag C, Clemens M, Heinrich B, Vehling-Kaiser U, Fuchs M, Fleckenstein D, Gesierich W, Uthgenannt D, Einsele H, Holstege A, Hinke A,**

**Schalhorn A, Wilkowski R (2006)** Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 24 (24): 3946–3952.

**Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, Saletti P, Bauer J, Figuer A, Pestalozzi B, Köhne C, Mingrone W, Stemmer SM, Tàmas K, Kornek GV, Koeberle D, Cina S, Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W (2007)** Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 25 (16): 2212–2217.

**Hess V, Glimelius B, Grawe P, Dietrich D, Bodoky G, Ruhstaller T, Bajetta E, Saletti P, Figuer A, Scheithauer W, Herrmann R (2008)** CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 9 (2): 132–138.

**Hochster HS, Haller DG, Gramont A de, Berlin JD, Philip PA, Moore MJ, Ajani JA (2006)** Consensus report of the international society of gastrointestinal oncology on therapeutic progress in advanced pancreatic cancer. *Cancer* 107 (4): 676–685.

**Ikeda M, Okada S, Tokuyue K, Ueno H, Okusaka T (2001)** Prognostic factors in patients with locally advanced pancreatic carcinoma receiving chemoradiotherapy. *Cancer* 91 (3): 490–495.

**Ishii H, Okada S, Sato T, Wakasugi H, Saisho H, Furuse J, Ishikawa O, Matsuno S, Yokoyama S (1997)** CA 19-9 in evaluating the response to chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 44 (13): 279–283.

**Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ (2009)** Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 59 (4): 225–249.

**Jones S, Zhang X, Parsons DW, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Kamiyama H, Jimeno A, Hong S, Fu B, Lin M, Calhoun ES, Kamiyama M, Walter K, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Hartigan J, Smith DR, Hidalgo M,**

**Leach SD, Klein AP, Jaffee EM, Goggins M, Maitra A, Iacobuzio-Donahue C, Eshleman JR, Kern SE, Hruban RH, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu VE, Kinzler KW (2008)** Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 321 (5897): 1801–1806.

**Kaplan EL, Meier P (1958)** Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 5: 457–481.

**Ko AH, Hwang J, Venook AP, Abbruzzese JL, Bergsland EK, Tempero MA (2005)** Serum CA19-9 response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving fixed-dose rate gemcitabine for advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 93 (2): 195–199.

**Koike Y, Miki C, Okugawa Y, Yokoe T, Toiyama Y, Tanaka K, Inoue Y, Kusunoki M (2008)** Preoperative C-reactive protein as a prognostic and therapeutic marker for colorectal cancer. *J Surg Oncol* 98 (7): 540–544.

**Koprowski H, Herlyn M, Steplewski Z, Sears HF (1981)** Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science* 212 (4490): 53–55.

**Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhrer P (1979)** Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet* 5 (6): 957–971.

**Krishnan S, Rana V, Janjan NA, Abbruzzese JL, Gould MS, Das P, Delclos ME, Palla S, Guha S, Varadhachary G, Evans DB, Wolff RA, Crane CH (2006)** Prognostic factors in patients with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with chemoradiation. *Cancer* 107 (11): 2589–2596.

**Kulke MH, Blaszkowsky LS, Ryan DP, Clark JW, Meyerhardt JA, Zhu AX, Enzinger PC, Kwak EL, Muzikansky A, Lawrence C, Fuchs CS (2007)** Capecitabine plus erlotinib in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 25 (30): 4787–4792.

**Kullmann F, Hollerbach S, Dollinger MM, Harder J, Fuchs M, Messmann H, Trojan J, Gäbele E, Hinke A, Hollerbach C, Endlicher E (2009)** Cetuximab plus



gemcitabine/oxaliplatin (GEMOXCET) in first-line metastatic pancreatic cancer: a multicentre phase II study. *Br J Cancer* 100 (7): 1032–1036.

**Loehrer PJ, Powell ME, Cardenes HR, Wagner L, Brell JM, Ramanathan RK, Crane CH, Alberts SR, Benson AB, Eastern Cooperative Oncology Group (2008)** A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201. *J Clin Oncol* 26 (suppl): (Abstract #4506).

**Loos M, Kleeff J, Friess H, Büchler MW (2008)** Surgical treatment of pancreatic cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1138 : 169–180.

**Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, Zaniboni A, Ducreux M, Aitini E, Taïeb J, Faroux R, Lepere C, Gramont A de (2005)** Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 23 (15): 3509–3516.

**Maisey NR, Norman AR, Hill A, Massey A, Oates J, Cunningham D (2005)** CA19-9 as a prognostic factor in inoperable pancreatic cancer: the implication for clinical trials. *Br J Cancer* 93 (7): 740–743.

**Mambrini A, Bassi C, Pacetti P, Torri T, Iacono C, Ballardini M, Orlandi M, Guadagni S, Fiorentini G, Cantore M (2008)** Prognostic factors in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma treated with intra-arterial chemotherapy. *Pancreas* 36 (1): 56–60.

**Mann DV, Edwards R, Ho S, Lau WY, Glazer G (2000)** Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. *Eur J Surg Oncol* 26 (5): 474–479.

**Maréchal R, Demols A, Gay F, Maertelaere V de, Arvanitaki M, Hendlisz A, van Laethem JL (2007)** Prognostic factors and prognostic index for chemonaïve and gemcitabine-refractory patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology* 73 (1-2): 41–51.

**Moore MJ, Hamm J, Dancy J, Eisenberg PD, Dagenais M, Fields A, Hagan K, Greenberg B, Colwell B, Zee B, Tu D, Ottaway J, Humphrey R, Seymour L (2003)** Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 21 (17): 3296–3302.

**Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W (2007)** Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25 (15): 1960–1966.

**Nakai Y, Kawabe T, Isayama H, Sasaki T, Yagioka H, Yashima Y, Kogure H, Arizumi T, Togawa O, Ito Y, Matsubara S, Hirano K, Sasahira N, Tsujino T, Tada M, Omata M (2008)** CA 19-9 response as an early indicator of the effectiveness of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology* 75 (1-2): 120–126.

**Nakeeb A, Lillemoe KD, Grosfeld JL (2004)** Surgical techniques for pancreatic cancer. *Minerva chirurgica* 59 (2): 151–163.

**NCCN (2011)** Clinical practice guidelines in oncology; pancreatic adenocarcinoma, (V.2.2011).

**Neuhaus P, Riess H, Post S, Gellert K, Ridwelski K, Schramm H, Zuelke C, Fahlke J, Langrehr J, Oettle H, Deutsche Krebsgesellschaft (CAO/AIO) (2008)** CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 26 (suppl): (Abstract #4504)

**Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Gutberlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein WO, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H (2007)** Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in

patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 297 (3): 267-277.

**Oettle H, Richards D, Ramanathan RK, van Laethem JL, Peeters M, Fuchs M, Zimmermann A, John W, Hoff D von, Arning M, Kindler HL (2005)** A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 16 (10): 1639–1645.

**Olofsson S, Dahl O, Jerkeman M, Cohn-Cedermark G, Klepp O, Stierner U, Törnblom M, Wahlqvist R, Cavallin-Ståhl E (2009)** Individualized intensification of treatment based on tumor marker decline in metastatic nonseminomatous germ cell testicular cancer (NSGCT): A report from the Swedish Norwegian Testicular Cancer Group, SWENOTECA. *J Clin Oncol* 27 (suppl): (Abstract #5015).

**Park B, Park JO, Lee HR, Lee J, Choi DW, Choi S, Heo JS, Lee JK, Lee KT, Lim DH, Park YS, Lim H, Kang WK, Park K (2007)** A phase II trial of gemcitabine plus capecitabine for patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 60 (4): 489–494.

**Pelzer U, Kubica K, Stieler J, Schwaner I, Heil G, Görner M, Mölle M, Hibig A, Dörken B, Riess H, Oettle H (2008)** A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. *J Clin Oncol* 26 (suppl): (Abstract #4508).

**Reni M, Berardi R, Mambrini A, Pasetto L, Cereda S, Ferrari VD, Cascinu S, Cantore M, Mazza E, Grisanti S (2008)** A multi-centre retrospective review of second-line therapy in advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 62 (4): 673–678.

**Reni M, Cereda S, Balzano G, Passoni P, Rognone A, Fugazza C, Mazza E, Zerbi A, Di Carlo V, Villa E (2009)** Carbohydrate antigen 19-9 change during chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 115 (12): 2630–2639.

**Ritts RE, Pitt HA (1998)** CA 19-9 in pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 7 (1): 93–101.

**Rivera F, López-Tarruella S, Vega-Villegas ME, Salcedo M (2009)** Treatment of advanced pancreatic cancer: from gemcitabine single agent to combinations and targeted therapy. *Cancer Treat Rev* 35 (4): 335–339.

**Roche Diagnostics (2005)** Produktinformation CA 19-9 Tumormarker-Tests, Elecsys 1010/2010 und MODULAR ANALYTICS E170.

**Royston P, Altman DG, Sauerbrei W (2006)** Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med* 25 (1): 127–141.

**Rustin GC, van der Burg ME, on behalf of MRC and EORTC collaborators (2009)** A randomized trial in ovarian cancer (OC) of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). *J Clin Oncol* 27 (suppl): (Abstract #1).

**Saad ED, Machado MC, Wajsbrodt D, Abramoff R, Hoff PM, Tabacof J, Katz A, Simon SD, Gansl RC (2002)** Pretreatment CA 19-9 level as a prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine. *Int J Gastrointest Cancer* 32 (1): 35–41.

**Sawaki A, Katsurahara M, Okubo K, Mizuno N, Nakamura T, Tajika M, Kawai H, Toyama T, Yamao K (2004)** Can decreasing the serum level of CA 19-9 predict the survival benefit of gemcitabine for advanced pancreatic cancer? *J Clin Oncol* 22 (suppl): (Abstract #4208).

**Sawaki A, Kanemitsu Y, Mizuno N, Takahashi K, Nakamura T, Ioka T, Tanaka S, Nakaizumi A, Salem AA, Ueda R, Yamao K (2008)** Practical prognostic index for patients with metastatic pancreatic cancer treated with gemcitabine. *J Gastroenterol Hepatol* 23 (8): 1292–1297.

**Schlieman MG, Ho HS, Bold RJ (2003)** Utility of tumor markers in determining resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg* 138 (9): 951-5; discussion 955-6.

**Sener SF, Fremgen A, Menck HR, Winchester DP (1999)** Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg* 189 (1): 1–7.

**Stemmler J, Stieber P, Szymala AM, Schalhorn A, Schermuly MM, Wilkowski R, Helmberger T, Lamerz R, Stoffregen C, Niebler K, Garbrecht M, Heinemann V (2003)** Are serial CA 19-9 kinetics helpful in predicting survival in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer treated with gemcitabine and cisplatin? *Onkologie* 26 (5): 462–467.

**Stieber P, Molina R, Gion M, Gressner A, Troalen F, Holdenrieder S, Auge JM, Zancan M, Wycislo M, Jarrige V (2008)** Alternative antibody for the detection of CA19-9 antigen: a European multicenter study for the evaluation of the analytical and clinical performance of the Access GI Monitor assay on the UniCel Dxl 800 Immunoassay System. *Clin Chem Lab Med* 46 (5): 600–611.

**Stocken DD, Hassan AB, Altman DG, Billingham LJ, Bramhall SR, Johnson PJ, Freemantle N (2008)** Modelling prognostic factors in advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 99 (6): 883–893.

**Storniolo AM, Enas NH, Brown CA, Voi M, Rothenberg ML, Schilsky R (1999)** An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 85 (6): 1261–1268.

**Takasaki H, Tempero MA, Uchida E, Büchler M, Ness MJ, Burnett DA, Metzgar RS, Colcher D, Schlom J, Pour PM (1988)** Comparative studies on the expression of tumor-associated glycoprotein (TAG-72), CA 19-9 and DU-PAN-2 in normal, benign and malignant pancreatic tissue. *Int J Cancer* 42 (5): 681–686.

**Tanaka T, Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Hagihara A, Iwasa S, Kojima Y (2008)** Prognostic factors in Japanese patients with advanced pancreatic cancer treated with single-agent gemcitabine as first-line therapy. *Jpn J Clin Oncol* 38 (11): 755–761.

**Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, Burnett DA, Steplewski Z, Pour PM (1987)** Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res* 47 (20): 5501–5503.

**Tian F, Appert HE, Myles J, Howard JM (1992)** Prognostic value of serum CA 19-9 levels in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 215 (4): 350–355.

**Ueno H, Okada S, Okusaka T, Ikeda M (2000)** Prognostic factors in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma receiving systemic chemotherapy. *Oncology* 59 (4): 296–301.

**Vormittag L, Gleiss A, Scheithauer W, Lang F, Laengle F, Kornek GV (2009)** Limited value of CA 19-9 in predicting early treatment failure in patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology* 77 (2): 140–146.

**Wasan HS, Springett GM, Chodkiewicz C, Wong R, Maurel J, Barone C, Rosbrook B, Ricart AD, Kim S, Spano J (2009)** CA 19-9 as a biomarker in advanced pancreatic cancer patients randomised to gemcitabine plus axitinib or gemcitabine alone. *Br J Cancer* 101 (7): 1162-1167.

**Wong D, Ko AH, Hwang J, Venook AP, Bergsland EK, Tempero MA (2008)** Serum CA19-9 decline compared to radiographic response as a surrogate for clinical outcomes in patients with metastatic pancreatic cancer receiving chemotherapy. *Pancreas* 37 (3): 269–274.

**Xiong HQ, Varadhachary GR, Blais JC, Hess KR, Abbruzzese JL, Wolff RA (2008)** Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer* 113 (8): 2046–2052.

**Ziegler A, Lange S, Bender R (2004)** Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch Med Wochenschr* 129 : T1 - T3.

**Ziske C, Schlie C, Gorschlüter M, Glasmacher A, Mey U, Strehl J, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf IGH (2003)** Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with inoperable adenocarcinoma of the pancreas treated with gemcitabine. *Br J Cancer* 89 (8): 1413–1417.

## 7 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn **PD Dr. med. Stefan Böck** (Medizinische Klinik III, Klinikum der Universität München – Großhadern) für seine ausdauernde, intensive, kompetente und freundliche Betreuung meiner Arbeit. Seine Fachkenntnis, die stetige Beratung und seine ständige Erreichbarkeit für Fragen aller Art waren für das Gelingen der Arbeit unverzichtbar.

Bei Herrn **Prof. Dr. med. Volker Heinemann** (Leiter der Arbeitsgruppe „Solide Tumoren“ und Oberarzt in der Medizinischen Klinik III, Klinikum der Universität München – Großhadern) möchte ich mich für die Überlassung des Themas, die stete Unterstützung und die wohlwollende Teilnahme am Werdegang der Arbeit sehr herzlich bedanken. Zudem gebührt ihm Dank für die Möglichkeit, die Daten der in der „Ro-96“ Studie“ sowie in der Spezialambulanz für Pankreastumoren behandelten Patienten auszuwerten.

Herrn **Prof. Dr. med. Frank Kullmann** (Medizinische Klinik I, Kliniken Nordoberpfalz, Weiden) möchte ich sehr herzlich für die Überlassung des Datensatzes der „GEMOX CET-Studie“ zur Auswertung der CA 19-9 Daten danken.

Schließlich gilt mein Dank dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie (IBE) (Direktor: **Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Mansmann**) und hier insbesondere Herrn **Rüdiger Laubender**, ohne dessen Fachkenntnis, Ausdauer und ständige Bereitschaft zur Nachbesserung und Überarbeitung die Anwendung der innovativen, statistischen Methode der „time-varying covariates“ in die Analyse der CA 19-9 Kinetik nicht möglich gewesen wäre.

Ein besonderer Dank gebührt an dieser Stelle auch Frau **Christina Klose**, inzwischen am Institut für medizinische Biometrie und Informatik der Universität Heidelberg tätig, für die äußerst hilfreiche Übertragung der Studiendaten in ein auswertbares Format und die fachkundige Beratung zur richtigen Erstellung von Datensätzen.

Zuletzt sei auch ein herzliches Dankeschön an Frau **Dr. med. Petra Stieber**, Leiterin der Arbeitsgruppe „Tumormarker“ am Institut für klinische Chemie, Klinikum der Universität München – Großhadern, gerichtet. Ihr großes Fachwissen auf dem Gebiet

der Tumormarker und ihr kompetenter Rat waren für das Gelingen der Arbeit ein wichtiger Beitrag.



## 8 LEBENSLAUF

15.10.1982	geboren in Ingolstadt als Sohn des Ehepaars Martin und Elisabeth Haas
September 1989	Grundschule in Reichertshofen
September 1993	Apian-Gymnasium in Ingolstadt
Juni 2002	Abitur in den Fächern Englisch, Wirtschafts- und Rechtslehre, Biologie und Geschichte
September 2002	Zivildienst beim Malteser Hilfsdienst in Ingolstadt
Oktober 2003	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
August 2005	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
März 2006	Famulatur in der Medizinischen Klinik II des Klinikums Ingolstadt (Direktor: Prof. Dr. med. J. Menzel)
September 2006	Famulatur in der Nothilfeambulanz des Klinikums Dachau (Direktor: Prof. Dr. med. M. Scherer)
März 2007	Beginn der Dissertation in der Arbeitsgruppe „Solide Tumoren“ (Leiter: Prof. Dr. med. V. Heinemann) der Medizinischen Klinik III (Direktor: Prof. Dr. med. W. Hiddemann) des Klinikums der Universität München, Großhadern
August 2007	Famulatur in der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums in Örebro, Schweden (Direktor: Anders Nydahl)

- Februar 2008 Famulatur in der Abteilung für Neurologie des Klinikums Dachau (Direktor: Dr. med. C. Lechner)
- Dezember 2008 1. Terial des praktischen Jahres (Innere Medizin); Medizinische Klinik III (Direktor: Prof. Dr. med. W. Hiddemann) und Medizinische Klinik I (Prof. Dr. med. G. Steinbeck) des Klinikums der Universität München, Großhadern
- März 2009 2. Terial des praktischen Jahres (Wahlfach: Anästhesiologie) im Institut für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Klinikums Ingolstadt (Direktor: Prof. Dr. med. G. Lenz)
- August 2009 3. Terial des praktischen Jahres (Chirurgie) Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Edgar Mayr) und Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie (Direktor: Prof. Dr. med. M. Anthuber und Prof. Dr. Dr. med. E. Nagel), Klinikum Augsburg
- Mai 2010 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- August 2010 Beginn der Tätigkeit als Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik III (Direktor: Prof. Dr. med. W. Hiddemann) des Klinikums der Universität München, Großhadern

## Veröffentlichungen in Form von Kongressbeiträgen und Originalarbeiten

### 1. Abstracts und Kongressbeiträge

- **Haas M**, Boeck S, Stieber P, Laubender RP, Buchner H, Klose C, Kullmann F, Ostermaier S, Bruns CJ, Mansmann U, Heinemann V (2008) The predictive role of CA 19-9 kinetics for time-to-progression (TTP) and overall survival (OS) in patients (pts) receiving palliative first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer (PC). *Anticancer Res 28 (6B, suppl): p. 4015 (Abstract #9.)*  
  
(Posterpräsentation beim 14. Internationalen Tumormarkersymposium, 07.-09.12.2008 in Hamburg)
- Boeck S, **Haas M**, Laubender RP, Klose C, Kullmann F, Buchner H, Bruns CJ, Stieber P, Mansmann U, Heinemann V (2009) Application of a time-varying covariate model to the analysis of CA 19-9 as a biomarker for time-to-progression in patients with advanced pancreatic cancer. *ASCO GI Cancers Symposium 2009: (Abstract # 160).*
- **Haas M**, Boeck S, Stieber P, Laubender RP, Buchner H, Klose C, Kullmann F, Bruns CJ, Mansmann U, Heinemann V (2009) The predictive role of CA 19-9 kinetics for time-to-progression (TTP) and overall survival (OS) in patients receiving palliative first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol 27 (15s): (Abstract # e15637).*
- Boeck S, Laubender RP, **Haas M**, Klose C, Kullmann F, Buchner H, Bruns CJ, Stieber P, Mansmann U, Heinemann V (2009) Application of a time-varying covariate model to the analysis of CA 19-9 as a biomarker for time-to-progression (TTP) and overall survival (OS) in patients with advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol 27 (15s): (Abstract # e15545).*
- **Haas M**, Böck S, Laubender RP, Klose C, Kullmann F, Bruns CJ, Buchner H, Stieber P, Mansmann U, Heinemann V (2009) The prognostic value of ca 19-9 kinetics for time-to-progression and overall survival in advanced pancreatic cancer: implementation of a time-varying-covariate model. *Onkologie 32 (suppl 4): p. 90 (V354).*  
  
(Vortrag bei der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie, Heidelberg/Mannheim 2.-6. Oktober 2009).

## 2. Originalarbeiten

- Boeck S, Wilkowski R, Bruns CJ, Issels RD, Schulz C, Moosmann N, Laessig D, **Haas M**, Golf A, Heinemann V (2007) Oral capecitabine in gemcitabine-pretreated patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology* 73 (3-4): 221-227.
- Boeck S, **Haas M**, Laubender RP, Kullmann F, Klose C, Bruns CJ, Wilkowski R, Stieber P, Holdenrieder S, Buchner H, Mansmann U, Heinemann V (2010) Application of a time-varying covariate model to the analysis of CA 19-9 as serum biomarker in patients with advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 16 (3): 986-994.
- **Haas M**, Laubender RP, Stieber P, Holdenrieder S, Bruns CJ, Wilkowski R, Mansmann U, Heinemann V, Boeck S (2010) Prognostic relevance of CA 19-9, CEA, CRP and LDH kinetics in patients treated with palliative second-line therapy for advanced pancreatic cancer. *Tumor Biol* 31 (4): 351-357.
- **Haas M**, Laubender RP, Klose C, Schulz C, Mansmann U, Boeck S, Heinemann V (2011) External validation of two prognostic indices for patients with advanced pancreatic cancer treated with first-line therapy. *Pancreas* (in press).

## 9 ANHANG

### 9.1 TNM-STAGING DES PANKREASKARZINOMS

---

#### Primärtumor (T)

Tx	Primärtumor kann nicht untersucht werden
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ
T1	größter Durchmesser des Primärtumors $\leq$ 2cm,; Tumor innerhalb des Pankreas
T2	größter Durchmesser des Primärtumors $>$ 2cm,; Tumor innerhalb des Pankreas
T3	Tumor wächst in peripankreatisches Gewebe ein ohne Infiltration des Truncus coelicus oder der Arteria mesenterica superior
T4	Tumor infiltrierte Truncus coeliacus oder Arteria mesenterica superior (nicht resektabler Primärtumor)

#### Regionäre Lymphknoten (N)

NX	Die regionären Lymphknoten können nicht untersucht werden
N0	Keine nachweisbaren regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

#### Fernmetastasen (M)

MX	Die Fernmetastasen können nicht untersucht werden
M0	Keine nachweisbaren Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

---

*Quelle: American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002), Springer, New York*

## 9.2 TUMORSTADIEN

<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium IA</b>	T1	N0	M0
<b>Stadium IB</b>	T2	N0	M0
<b>Stadium IIA</b>	T3	N0	M0
<b>Stadium IIB</b>	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
<b>Stadium III</b>	T4	jedes T	M0
<b>Stadium IV</b>	jedes T	jedes N	M1

*Quelle: American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002), Springer, New York*

## 9.3 KRITERIEN ZUR BEURTEILUNG DER RESEKTABILITÄT

*Quelle: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, V.2.2011*

### **Resektabel (Pankreaskopf, -körper, -schwanz):**

- keine Fernmetastasen
- deutliche Fettschicht um Truncus coeliacus und obere Mesenterialgefäße
- offene Vena mesenterica superior und Vena portae

### **Grenzwertig resektabel:**

#### **Pankreaskopf, -körper:**

- hochgradige ein- oder zweiseitige Ummauerung der Vena mesenterica superior oder der Vena portae
- Arteria mesenterica superior um weniger als 180° vom Tumor umgrenzt

- Umgrenzung oder Einmauerung der Arteria hepatica propria, wenn rekonstruierbar
- Verschluss der Vena mesenterica superior, wenn nur über kurze Strecke und rekonstruierbar

**Pankreasschwanz:**

- Ummauerung von Arteria mesenterica superior und Truncus coelicus um weniger als 180°

**Nicht resektabel:****Pankreaskopf:**

- Fernmetastasen
- Ummauerung der Arteria mesenterica superior um mehr als 180°, jede Umgrenzung des Truncus coelicus
- nicht rekonstruierbarer Verschluss der Vena mesenterica superior oder der Vena portae
- Invasion oder Ummauerung der Aorta

**Pankreaskörper:**

- Fernmetastasen
- Ummauerung von Arteria mesenterica superior oder Truncus coeliacus um mehr als 180°
- nicht rekonstruierbarer Verschluss der Vena mesenterica superior oder der Vena portae
- Invasion der Aorta

**Pankreasschwanz:**

- Fernmetastasen
- Ummauerung von Arteria mesenterica superior oder Truncus coeliacus um mehr als 180°

**Lymphknotenstatus:**

- Lymphknotenmetastasen außerhalb des primären Resektionsfeldes sollten als nicht resektabel angesehen werden

**9.4 KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS (KPS)**

---

<b>100%</b>	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
<b>90%</b>	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
<b>80%</b>	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
<b>70%</b>	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
<b>60%</b>	Einige Hilfestellung möglich, selbstständig in den meisten Bereichen.
<b>50%</b>	Hilfe und medizinische Versorgung wird in Anspruch genommen.
<b>40%</b>	Behindert. Qualifizierte Hilfe wird benötigt.
<b>30%</b>	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
<b>20%</b>	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
<b>10%</b>	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
<b>0%</b>	Tod.

---

Quelle: **Karnofsky DA, Burchenal JH** (1949) The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press, 1949:19.