

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt

IDENTIFIKATION PROGNOSTISCHER UND PRÄDIKTIVER FAKTOREN ZUR OPTIMIERUNG EINER PERSONALISIERTEN SYSTEMTHERAPIE BEIM FORTGESCHRITTENEN ADENOKARZINOM DES PANKREAS

Habilitationsschrift
zum Erwerb der Lehrbefähigung für Innere Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dr. med. Michael Haas
Ingolstadt
2018

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	4
1. HINTERGRUND UND RATIONALE	5
2. UNTERSUCHUNGEN ZU KLINISCHEN PRÄDIKTIVEN UND PROGNOTISCHEN FAKTOREN	7
2.1. PATIENTENSELEKTION UND ADAPTION DER THERAPIE AN DAS AUFTRETEN EINES ERLOTINIB-ASSOZIIERTEN HAUTAUSCHLAGS: DIE „RASH“-STUDIE	7
2.2. BEDEUTUNG DES HAND-FUß-SYNDROMS FÜR DEN THERAPIEERFOLG UNTER BEHANDLUNG MIT CAPECITABIN	11
3. TRANSLATIONALE MARKER BEIM FORTGESCHRITTENEN PANKREASKARZINOM	13
3.1. KRAS UND NRAS	13
3.2. SPARC (SECRETED PROTEIN ACIDIC AND RICH IN CYSTEIN)	16
4. PROGNOTISCHER STELLENWERT VON SERUM-BIOMARKERN BEIM FORTGESCHRITTENEN PANKREASKARZINOM	19
4.1. EVALUATION NEUER MARKER: CYFRA 21-1, SAA UND HAPTOGLOBIN	19
4.2. CARBOHYDRAT ANTIGEN 19-9 (CA 19-9)	22
4.3. EXTERNE VALIDIERUNG VON ZWEI MODELLEN EINES PROGNOTISCHEN INDEX FÜR DAS FORTGESCHRITTENE PANKREASKARZINOM	25
5. AUSBLICK	27
6. ZUSAMMENFASSUNG	29
7. LITERATURVERZEICHNIS	31
8. DANKSAGUNG	43
9. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	45
10. PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	46

Abkürzungsverzeichnis

AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
CA 19-9	Carbohydrat-Antigen 19-9
CEA	Carcino-embryonales Antigen
CRP	C-reaktives Protein
CYFRA 21-1	Cytokeratin-Fragment 21-1
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
FFPE	Formaldehyde-Fixed Paraffin Embedded
HR	Hazard Ratio
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Oncogene
LDH	Laktat-Dehydrogenase
NRAS	Neuroblastoma Rat Sarcoma Oncogene
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
ORR	Overall Response Rate (Gesamt-Ansprechrage)
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
RAS	Rat Sarcoma Oncogene
SAA	Serum Amyloid A
SPARC	Secreted Protein Acidic and Rich in Cystein
TTF	Time to Treatment Failure (Zeit bis zum Versagen der Therapie)
TTP	Time to Progression (Zeit bis zur Tumorprogression)

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ADAPTIVES VORGEHEN JE NACH AUFTRETEN EINES HAUTAUSCHLAGS (RASH).....	8
ABBILDUNG 2: „TIME TO TREATMENT FAILURE-2“ (TTF2) FÜR EIN HAND-FUß- SYNDROM (HFS) GRAD 1-3 VS. KEIN HFS UNTER BEHANDLUNG MIT CAPECITABIN UND ERLOTINIB IN DER ERSTLINIENTHERAPIE	12
ABBILDUNG 3: KAPLAN MEIER-ÜBERLEBENSKURVE NACH RAS MUTATIONSSTATUS (WILD-TYP VS. MUTIERT); (AUS HAAS ET AL., BR J CANCER 2017).....	15
ABBILDUNG 4: KORRELATION DER SPARC-EXPRESSION IM STROMA (LINKS) UND ZYTOPLASMA (RECHTS) MIT DEM OS (AUS ORMANNNS, HAAS ET AL., BR J CANCER 2016).	17
ABBILDUNG 5: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE FÜR DIE KORRELATION VON SUBGRUPPEN MIT SERUM-AMYLOID A (SAA) VON 22,0 MG/L (MEDIANER WERT) (N=43; P=0.036).....	21

1. Hintergrund und Rationale

Das Adenokarzinom des Pankreas stellt nach wie vor eine schwerwiegende Erkrankung mit begrenzten Heilungschancen dar. In Deutschland werden im Jahr 2020 voraussichtlich 20.600 Frauen und Männer an bösartigen Neubildungen des Pankreas erkranken, wobei der weitaus überwiegende Anteil in Adenokarzinomen des Pankreas besteht. Die Überlebensaussichten sind niedrig. So beträgt das relative 5-Jahres-Überleben bei beiden Geschlechtern nur 9% (Robert-Koch-Institut 2016). Nach Hochrechnungen in statistischen Modellen wird die Inzidenz des Pankreaskarzinoms in Deutschland bis 2030 kontinuierlich zunehmen und nach dem Lungenkarzinom die zweithäufigste Todesursache noch vor Brustkrebs bzw. dem kolorektalen Karzinom sein (Quante et al. (2016).

Die Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten stellt daher eine besondere, interdisziplinäre Herausforderung dar. Während insbesondere seit der Jahrtausendwende bei vielen bösartigen Erkrankungen durch translationale Forschung prognostische bzw. prädiktive Faktoren auf zellulärer bzw. molekulargenetischer Ebene etabliert und damit eine individualisierte Krebstherapie ermöglicht werden konnte, stehen solche Marker beim Adenokarzinom des Pankreas trotz intensiver Bemühungen nach wie vor nicht zur Verfügung (Kruger et al. 2014).

Die Arbeitsgruppe „Pankreaskarzinom“ um Herrn Prof. Volker Heinemann und Herrn Prof. Stefan Böck beschäftigt sich seit vielen Jahren mit der Verbesserung der Systemtherapie beim fortgeschrittenen, metastasierten Pankreaskarzinom. So wurden zahlreiche kontrollierte Studien der Phasen I-III durchgeführt. Darüber hinaus liegt der Schwerpunkt der Forschung auf der Etablierung klinischer, prognostischer Faktoren und translationaler, prädiktiver und prognostischer Biomarker, was die intensive Zusammenarbeit mit den Kollegen der Pathologie bzw. Laboratoriumsmedizin verdeutlicht.

In der vorliegenden, kumulativen Habilitationsschrift werden Arbeiten zu einer klinischen Phase II-Studie zur palliativen Erstlinien-Chemotherapie beim Pankreaskarzinom, zu Untersuchungen zur Bedeutung einer erweiterten Analyse und prognostischen Bedeutung des RAS-Mutationsstatus, zu weiteren klinischen (z.

B. prognostische Bedeutung des Auftretens eines Hand-Fuß-Syndroms unter Behandlung mit Capecitabin) und laborchemischen Faktoren (u. a. Carbohydratantigen 19-9 (CA 19-9), Cytokeratin-Fragment 21-1 (CYFRA 21-1), Haptoglobin etc.) zusammengefasst. Es wird hierbei eine Einordnung in den jeweiligen wissenschaftlichen Kontext vorgenommen und damit die Bedeutung für das Fachgebiet erläutert.

2. Untersuchungen zu klinischen prädiktiven und prognostischen Faktoren

2.1. Patientenselektion und Adaption der Therapie an das Auftreten eines Erlotinib-assoziierten Hautausschlags: die „RASH“-Studie

Die im Jahr 2011 von *Conroy et al.* veröffentlichte Phase III-Studie zu FOLFIRINOX stellte mit einem Gesamtüberleben von 11,1 Monaten und einer 1-Jahres-Überlebensrate von 47% einen deutlichen Fortschritt in der Erstlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms dar. Allerdings wurden die in der Studie behandelten Patienten aufgrund der Intensität des FOLFIRINOX-Regimes anhand rigoroser Selektionskriterien so ausgewählt, dass die Ergebnisse bei weitem nicht auf die Gesamtheit aller Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom übertragen werden konnten. Zudem war die Rate an Grad 3/4 Neutropenie gegenüber Gemcitabin alleine signifikant erhöht (46% vs. 21%) und auch die febrile Neutropenie (5% vs. 1%) stellte ein relevantes Problem dar, welches eine besondere Überwachung der Patienten erforderte (Conroy et al. 2011).

In der Zulassungsstudie für Gemcitabin und Erlotinib wies die Gesamtheit der Patienten unter Behandlung mit der Kombination aus Chemotherapie und Tyrosinkinase-Inhibitor nur einen marginalen, medianen Überlebensvorteil von etwa zwei Wochen gegenüber Gemcitabin auf. In Subgruppenanalysen der PA.3-Studie stellte sich jedoch heraus, dass Patienten, welche unter Behandlung mit Erlotinib einen Hautausschlag, ein sog. akneiformes Exanthem („Rash“) entwickelten, ein deutlich besseres OS zeigten (Moore et al. 2007). In Folgeuntersuchungen konnte dieser Effekt, dessen Ursachen letztlich weiterhin ungeklärt sind, bestätigt werden (Van Cutsem et al. 2009, Heinemann et al. 2013).

Da mit Gemcitabin und Erlotinib bei Patienten, die ein akneiformes Hautexanthem entwickelten, eine Effektivität gezeigt werden konnte, welche zumindest an die des FOLFIRINOX-Regimes heranreichte, stellte sich die Frage, ob bei entsprechender Patientenselektion mit Gemcitabin und Erlotinib bei gut bekannter und insbesondere in hämatologischer Hinsicht geringerer Toxizität nicht ein ähnliches Therapieergebnis erreicht werden könnte.

Dies veranlasste unsere Arbeitsgruppe im Jahr 2011, unter dem Dach der „Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie – AIO“ eine multizentrische Therapiestudie der Phase II zu initiieren, welche o.g. Fragestellung anhand des folgenden Vorgehens zu beantworten versuchte (siehe Abbildung 1):

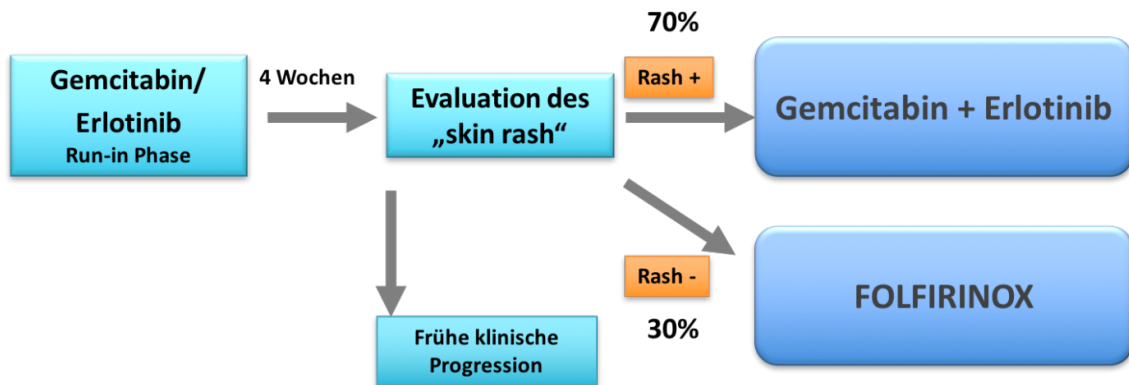


Abbildung 1: Adaptives Vorgehen je nach Auftreten eines Hautausschlags (Rash)

- Selektion der Patienten entsprechend der von *Conroy et al.* für die Behandlung mit FOLFIRINOX vorgegebenen Einschlusskriterien (insbesondere Alter 18-75 Jahre, ECOG PS 0-1, Bilirubin $\leq 1,5$ x oberer Referenzwert, keine kardiale Ischämie in der Vorgeschichte)
- Selektion entsprechend der Entwicklung eines akneiformen Exanthems „Rash“ unter Behandlung mit Gemcitabin/Erlotinib innerhalb der ersten vier Wochen
- Ausschluss einer klinischen Progression innerhalb der ersten 4 Wochen

Entsprechend erhielten alle Patienten innerhalb der ersten 4 Wochen (Run-in Phase) eine Behandlung mit Gemcitabin und Erlotinib. Zum Ende der Run-in Phase erfolgte die Evaluation des Rash: Patienten mit einem Rash von mindestens Grad I sollten die Therapie mit Gemcitabin und Erlotinib fortführen, für diese Subgruppe wurde auch der primäre Studienendpunkt mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von $\geq 40\%$ definiert.

Patienten ohne entsprechenden Hautausschlag, für die nach bis dato vorhandenen Subgruppenanalysen aus Studien eine schlechte Prognose mit einem medianen Gesamtüberleben zwischen 3,3 bis 4,9 Monaten beschrieben worden war (Van

Cutsem et al. 2009, Heinemann et al. 2013), wurden einer Behandlung mit dem FOLFIRINOX-Regime zugeführt. Die Effektivität von FOLFIRINOX bei Rash-negativen Patienten war bislang nicht geklärt und sollte daher im Rahmen von explorativen Analysen für die sekundären Studienendpunkte erhoben werden.

Zwischen Juli 2012 und Juli 2015 wurden insgesamt 150 Patienten an 20 deutschen Zentren in die Studie eingeschlossen. Von diesen erhielten 145 Patienten mindestens eine Gabe Studientherapie (safety population), ein Patient musste wegen Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien retrospektiv aus der Studie genommen werden. Von den 144 auswertbaren Patienten waren zum Ende der Run-in Phase 90 positiv für „Rash“ und wurden der Weiterbehandlung mit Gemcitabin und Erlotinib zugeordnet, 27 negativ für „Rash“ und wurden demnach der Weiterbehandlung mit FOLFIRINOX zugeteilt und 27 waren aufgrund früher klinischer Progression oder anderer Gründe aus der Studie ausgeschieden.

Die Auswertung der 90 Rash-positiven Patienten ergab eine 1-Jahres-Überlebensrate von 40.0% (95% Konfidenzintervall 29,8-50,9%), womit der primäre Studienendpunkt erreicht wurde. Das mediane OS in dieser Gruppe betrug 10,1 Monate, das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) 3,8 Monate und die Gesamtansprechrquote (Overall Response Rate – ORR) 23,3%.

Für die Rash-negativen Patienten kam es unter Behandlung mit FOLFIRINOX zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose gegenüber den bislang beschriebenen Daten mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 48.1% (95% CI 28,7-68,1%), einem OS von 10.9 Monaten, einem PFS von 6.6 Monaten und einer ORR von 33,3%.

Im Rahmen der sekundären Endpunkte wurde auch die Lebensqualität der Patienten mittels des standardisierten QLQ-C30 Lebensbogens erfasst. Zu Therapiebeginn gaben die Patienten, die sich als Rash-negativ herausstellen sollten und die Behandlung mit FOLFIRINOX fortsetzten, einen schlechteren globalen Gesundheitsstatus an und wiesen einen schlechteren Score in Bezug auf die Merkmale „physische“, „emotionale“ und „kognitive“ Funktionsfähigkeit im Vergleich zu den Rash-positiven Patienten auf. Dagegen zeigte sich im Verlauf der Behandlung bei den mit FOLFIRINOX behandelten Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität. So konnten ein deutlicherer Rückgang der Schmerzintensität (-25 Punkte vs. -17 Punkte, $p=0.049$) und eine geringere Verschlechterung der Schmerzintensität (0 Punkte vs. +17 Punkte, $p=0.012$) verzeichnet werden. Zudem erreichte ein signifikant geringerer Anteil der Patienten (10% vs. 42%) den Endpunkt

„Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Schmerzintensität ≥ 20 Punkte“ (Median „nicht erreicht“ für FOLFIRINOX vs. 5,6 Monate für die Rash-positiven Patienten unter Gemcitabin und Erlotinib, $p=0.021$). Daneben erreichte ein geringer Anteil (20% vs. 44%) der mit FOLFIRINOX behandelten Patienten den Endpunkt „Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (QL2) um ≥ 20 Punkte“ (Haas et al. 2018).

Die Daten der aktuellen Studie bestätigten damit die Ergebnisse einer Subgruppenanalyse der PRODIGE4/ACCORD 11-Studie, in welcher der Behandlung mit FOLFIRINOX trotz höherer Intensität und numerisch besserer Verträglichkeit eine bessere Lebensqualität für die Patienten gegenüber Gemcitabin alleine zugeschrieben wurde (Gourgou-Bourgade et al. 2013).

Zusammengefasst konnte für Patienten mit dem typischen Rash unter Erlotinib-Behandlung zwar ein Gesamtüberleben von >10 Monaten (und damit deutlich über dem für die Gesamtheit der Patienten unter Behandlung mit Gemcitabin und Erlotinib beschriebenen Zeiten von 6-7 Monaten) gezeigt werden. In Zusammenschau mit den Lebensqualitätsdaten sollte jedoch in der Erstlinienbehandlung denjenigen Patienten, die fit genug für FOLFIRINOX sind, dieses Schema angeboten werden. Ein adaptives Vorgehen mit Beginn von Gemcitabin und Erlotinib und Therapiesteuerung je nach Auftreten des Hautausschlags, scheint für Patienten möglich, bei denen Sorge bezüglich Neutropenie und Entwicklung einer Cholestase besteht (z.B. Patienten mit Gallengangsstents). Bleibt ein Rash aus und erweisen sich die Patienten als stabil, können diese einer Behandlung mit FOLFIRINOX zugeführt werden und scheinen damit keinen wesentlichen Nachteil im Gesamtüberleben gegenüber Patienten zu haben, die bereits initial mit der intensiveren Polychemotherapie behandelt wurden.

2.2. Bedeutung des Hand-Fuß-Syndroms für den Therapieerfolg unter Behandlung mit Capecitabin

Ähnlich dem oben beschriebenen Hautausschlag unter Therapie mit Erlotinib ist das „Hand-Fuß-Syndrom“ unter Behandlung mit Capecitabin als ein unabhängiger Prädiktor des Therapieerfolgs bei Brustkrebs sowie beim kolorektalen Karzinom beschrieben (Taguchi et al. 2010, Stintzing et al. 2011, Hofheinz et al. 2012, Twelves et al. 2012). Das Hand-Fuß-Syndrom ist ein häufig auftretendes Phänomen unter Behandlung mit dem oralen Fluoropyrimidin Capecitabin, welches zu einer mitunter schmerzhaften Rötung und Schwellung sowie in schwereren Fällen Schuppung und Blasenbildung der Haut, insbesondere an Handinnenflächen und Fußsohlen führt. Über den prädiktiven Stellenwert des Hand-Fuß-Syndroms bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Behandlung mit Capecitabin war bis dato nichts bekannt. Diese Fragestellung konnte jedoch in einer Subgruppe der ebenfalls von unserer Arbeitsgruppe durchgeführten AIO-PK-0104-Studie untersucht werden, welche ebenfalls unter dem Dach der Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie (AIO) in den Jahren 2006-2008 mit 281 Patienten durchgeführt worden war. Kurz zusammengefasst, erhielten therapienaive Patienten mit fortgeschrittenem (lokal inoperablem oder metastasiertem) Pankreaskarzinom randomisiert eine Erstlinien-Chemotherapie mit Gemcitabin und Erlotinib oder Capecitabin und Erlotinib. Nach Progress oder Unverträglichkeit wurde im Sinne eines Crossover-Designs die Therapie jeweils auf Capecitabin oder Gemcitabin als Monotherapie umgestellt. Primärer Studienendpunkt war die Zeit bis zum Therapieversagen nach Erst- und Zweitlinienbehandlung (Time-to-treatment failure - TTF-2), welche für beide Behandlungsarme 4,2 Monate betrug ($p=1.0$) (Heinemann et al. 2013).

Von 123 Patienten, welche in der Erstlinientherapie Capecitabin + Erlotinib erhalten hatten, trat bei 47 (38%) ein Hand-Fuß-Syndrom Grad I-III auf. Diese Patienten wiesen in allen primären und sekundären Studienendpunkten ein signifikant besseres Therapieergebnis auf (4,0 vs. 2,0 Monate für Zeit bis zum Versagen der Erstlinientherapie - TTF1, 7,6 vs. 3,2 Monate für TTF2 (siehe Abbildung 2) und 10,2 vs. 4,4 Monate für OS).

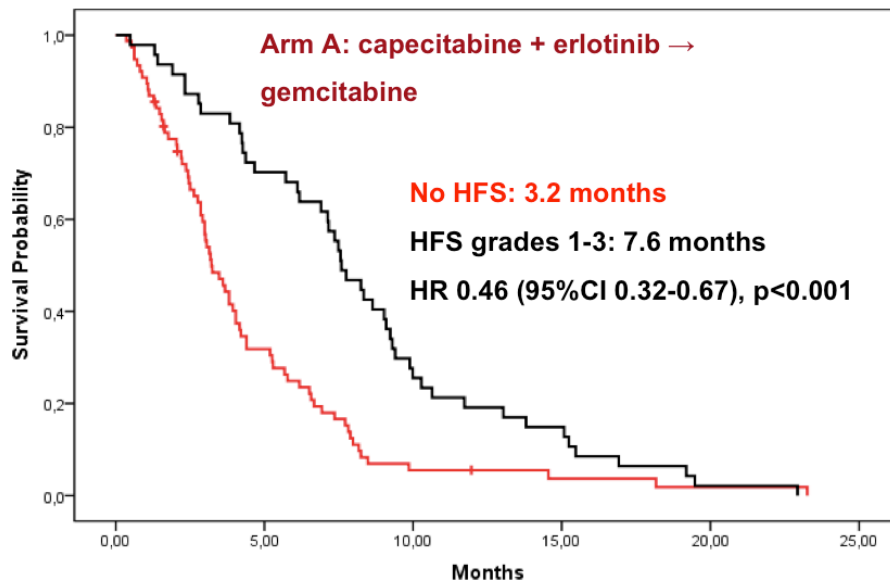


Abbildung 2: „Time to treatment failure-2“ (TTF2) für ein Hand-Fuß-Syndrom (HFS) Grad 1-3 vs. kein HFS unter Behandlung mit Capecitabin und Erlotinib in der Erstlinientherapie

Letztlich blieb mit diesen Analysen jedoch unklar, ob das Hand-Fuß-Syndrom damit als unabhängiger Prädiktor der therapeutischen Aktivität von Capecitabin oder lediglich als Indikator für eine längere Therapiedauer bei Patienten, die gut auf Capecitabin ansprechen - und damit länger unter Therapie stehen und mehr Zeit haben, das Hand-Fuß-Syndrom zu irgendeinem Zeitpunkt zu entwickeln - angesehen werden konnte. Da ein Hand-Fuß-Syndrom überwiegend (bei 77% der Patienten) in den ersten drei Behandlungszyklen beobachtet werden konnte, wurden die Analysen in Subgruppen durchgeführt, in denen die Studienteilnehmer mindestens bis zum Ende des zweiten bzw. dritten Behandlungszyklus unter Therapie standen. Auch in dieser Subgruppe blieb dieser Effekt bestehen (Kruger et al. 2015).

Die Kombination aus Gemcitabin und Capecitabin konnte in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms in mehreren randomisierten Studien keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Gemcitabin alleine zeigen (Scheithauer et al. 2003, Herrmann et al. 2007, Heinemann et al. 2008, Cunningham et al. 2009). Im vergangenen Jahr wurde jedoch die ESPAC4-Studie publiziert, welche in der adjuvanten Therapiesituation für die Kombination aus Gemcitabin und Capecitabin ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben gegenüber dem bisherigen Standard Gemcitabin erbrachte (Neoptolemos et al. 2017).

Die Substanz Capecitabin und damit auch die Nebenwirkung Hand-Fuß-Syndrom rückt daher erneut in den Fokus in der Therapie des Pankreaskarzinoms.

3. Translationale Marker beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom

3.1. KRAS und NRAS

Nach wie vor gibt es beim Pankreaskarzinom keine etablierten molekularen Biomarker. Dies ist insbesondere deshalb erstaunlich, da für das Pankreaskarzinom eine Vielzahl von Veränderungen in Schlüssel-Genen wie p53, SMAD4, CDKN2 und ARID1A bekannt sind, wobei insbesondere Mutationen im KRAS-Gen (Kirsten rat sarcoma oncogene) als ubiquitär vorkommend beschrieben wurden (Waddell et al. 2015). Wie oben skizziert, stellt die EGFR-Familie und deren „downstream“-Signalkaskade (PI3K-AKT-mTOR/RAS-RAF-MEK Pathway) die therapeutische Zielstruktur zahlreicher zielgerichteter Substanzen (z. B. Cetuximab, Panitumumab, Erlotinib, Trastuzumab, Lapatinib etc.) dar. Bei Tumorarten wie dem kolorektalen Karzinom stellt die Überprüfung des RAS (Rat sarcoma oncogene)-Mutationsstatus (hierzu zählt KRAS in Exon 2-4 und auch NRAS (Neuroblastoma rat sarcoma oncogene) Exon 2-4) mittlerweile den Standard vor Einsatz EGFR-wirksamer Substanzen dar (Douillard et al. 2013).

Auch beim Pankreaskarzinom gibt es Hinweise für einen Stellenwert der RAS-Gene als Biomarker. In der oben genannten AIO-PK0104-Studie wurde an 173 Patienten der KRAS-Mutationsstatus erfolgreich bestimmt. In der Subgruppe der Patienten mit KRAS-Wildtyp ergab sich ein deutlich besseres medianes Gesamtüberleben von 7,9 Monaten vs. 5,7 Monate bei KRAS-mutierten Tumoren (HR 1,68, $p=0.005$) (Boeck, Jung et al. 2013, Heinemann et al. 2013). Allerdings lässt sich anhand dieses, gänzlich mit Erlotinib behandelten Kollektivs, nicht unterscheiden, ob dieser Überlebensvorteil mit einer prädiktiven (d. h. besseres Therapieansprechen auf Behandlung mit Erlotinib bei Patienten mit RAS-Wildtyp) vs. prognostischen (d. h. unabhängig von der Behandlung bestehendem Überlebensvorteil für Patienten mit KRAS-Wildtyp) Aussagekraft von RAS zusammenhängt. Untersuchungen an einem Kollektiv mit 136 südkoreanischen Patienten, die mit Gemcitabin und Erlotinib, Fluoropyrimidinen und Erlotinib sowie mit Gemcitabin alleine behandelt wurden, wiesen ebenso einen Überlebensvorteil für Patienten mit Tumoren mit KRAS Wildtyp auf, wobei dieser nur bei mit Erlotinib therapierten Personen nachweisbar war (9,7

vs. 5,2 Monate, $p=0.002$). Bei Behandlung mit Gemcitabin alleine war ein solcher Effekt nicht zu festzustellen (Kim et al. 2011). Die Daten sprechen damit eher für einen prädiktiven Stellenwert des RAS-Mutationsstatus bei Behandlung mit Erlotinib. Diese Datenlage veranlasste unsere Arbeitsgruppe, aus multizentrischen Therapiestudien bzw. in Registern erfasste Patienten zu identifizieren, die bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ausschließlich mit Erlotinib-freien Schemata behandelt wurden. Anhand prospektiv-definierter biostatistischer Berechnungen (deren Grundlage die Ergebnisse der AIO-PK0104-Studie waren) sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Zeigt sich in einem Patientenkollektiv mit Erlotinib-freien Behandlungen bei mindestens 160 Patienten ein ähnlicher Unterschied im Gesamtüberleben wie bei der AIO-PK0104-Studie (Power: 80%, zweiseitiger log-rank Test mit einem Signifikanz-Niveau von 5%), so spricht dies eher für einen prognostischen Stellenwert von RAS
- Untersuchung des RAS-Mutationsstatus im Sinne einer erweiterten Analyse auch in den KRAS-Exons 3 und 4 sowie NRAS Exon 2-4

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie der LMU München (Dr. Steffen Ormanns, Prof. Andreas Jung, Prof. Thomas Kirchner) sowie der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München (Prof. Jens Siveke, Dr. Patrick Wenzel,) und des dortigen Instituts für Pathologie (Prof. Irene Esposito, PD Dr. Anna Melissa Schlitter) konnten schließlich 178 Patienten erfolgreich eingeschlossen und bezüglich des RAS-Mutationsstatus analysiert werden.

Insgesamt wiesen 79% der Patienten eine Mutation im KRAS-Gen Exon 2-4 auf, wobei nur 5% der Mutationen im Exon 3 und keine im Exon 4 entdeckt wurden. NRAS Exon 2-4 war nicht von Mutationen betroffen. Für die Patienten mit KRAS Wildtyp ($n=37$) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im medianen Gesamtüberleben gegenüber denjenigen mit KRAS-Mutationen (9,89 vs. 8,28 Monate, HR 1,08, $p=0.70$) (siehe Abbildung 3).

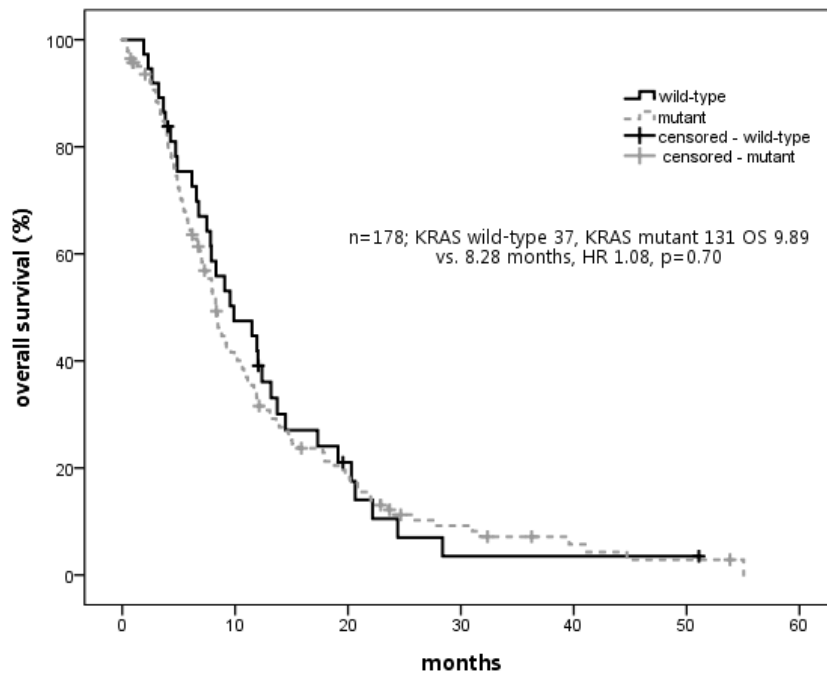


Abbildung 3: Kaplan Meier-Überlebenskurve nach RAS Mutationsstatus (wild-Typ vs. mutiert); (aus Haas et al., *Br J Cancer* 2017)

Die Ergebnisse sprechen somit eher für einen prädiktiven Stellenwert von KRAS beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom (Haas et al. 2017). Ähnlich konnte auch eine französische Arbeitsgruppe um *Bournet et al.* bei 219 Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom mit ausschließlich Erlotinib-freien Behandlungen keinen Unterschied für Patienten mit KRAS Mutationen vs. Wildtyp-Tumoren nachweisen (Bournet et al. 2016). Im Gegensatz dazu legt eine Metaanalyse von *Tao et al.* einen eher prognostischen Stellenwert von KRAS-Mutationen nahe, wobei diese Analyse Patienten in verschiedenen therapeutischen Situationen beinhaltet (chirurgische Therapie, keine Therapie, Chemotherapie etc.) und in der Subgruppenanalyse der mit Chemotherapie behandelten Patienten nicht zwischen Erlotinib-freien bzw. Erlotinib-enthaltenden Schemen unterscheidet (Tao et al. 2016). Zusammengefasst sind für die Beantwortung der Frage eines prognostischen versus prädiktiven Stellenwertes des RAS-Mutationsstatus beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom weitere prospektive Studien notwendig, jedoch könnte die hohe Rate an KRAS-Mutationen durchaus für das insgesamt schlechte Ansprechen von Pankreaskarzinompatienten auf EGFR-wirksame Substanzen verantwortlich sein.

3.2. SPARC (Secreted Protein Acidic and Rich in Cystein)

Mit der Veröffentlichung der Ergebnisse der Phase III MPACT-Studie im Jahr 2013 stand in der Erstlinientherapie des Pankreaskarzinoms mit Gemcitabin + nab-Paclitaxel eine weitere Kombinations-Chemotherapie zur Verfügung, welche wirkungsvoller als die Monotherapie mit Gemcitabin war (OS 8,5 vs. 6,7 Monate, HR 0,72, $p < 0.0001$) (Von Hoff et al. 2013). Bereits im Vorfeld dieser Studienergebnisse war viel Aufmerksamkeit auf das das Pankreaskarzinom umgebende Bindegewebe (Stroma) als möglichen Wirkort für nab-Paclitaxel gelenkt worden. So wurde das dichte, den eigentlichen Pankreastumor umgebende desmoplastische Stroma als Ursache für eine Diffusionsbarriere und damit schlechte Chemotherapie-Empfindlichkeit beschrieben (Provenzano et al. 2012, Sinn et al. 2014). Das desmoplastische Stroma besteht u.a. aus Lymphozyten, weiteren Immunzellen und tumor-assoziierten Fibroblasten, welche eine Matrix aus Proteinen wie Kollagenen, Hyaluronsäure etc. produzieren (Mahadevan and Von Hoff 2007). Eines dieser Proteine ist das Calcium bindende „Secreted Protein Acidic and Rich in Cystein“ (SPARC), welches die extrazelluläre Matrix moduliert, die Zellmigration sowie die Angiogenese beeinflusst, vermehrt im Stroma von Pankreaskarzinomen vorkommt und die Invasivität von Pankreas-Tumorzellen erhöht (Guweidhi et al. 2005, Nagaraju et al. 2014). In einer Phase I/II-Studie zu Gemcitabin und nab-Paclitaxel beim metastasierten Pankreaskarzinom wurde eine erhöhte SPARC-Expression als prädiktiver Faktor für das Therapieansprechen auf nab-Paclitaxel postuliert. Der Effekt wurde damit begründet, dass SPARC als Albumin-bindendes Protein insbesondere die Konzentration der neuen Formulierung von an Albumin-gebundenem Paclitaxel (nab-Paclitaxel) im Stroma erhöhen könnte und damit zu einer Stromadepletion und erhöhten Chemotherapie-Wirksamkeit führen könne (Von Hoff et al. 2011). Die Rolle eines prognostischen vs. prädiktiven Stellenwertes der SPARC Expression war jedoch ungeklärt. Zudem war zwar wiederholt für eine erhöhte Expression für SPARC im Stroma ein negativer prognostischer Stellenwert bei Patienten mit resezierten Pankreaskarzinomen beschrieben worden, allerdings war die Datenlage für die zytoplasmatische, tumorale SPARC-Expression uneinheitlich (Infante et al. 2007, Sinn et al. 2014).

Auf Basis dieser Erkenntnisse führten wir SPARC-Untersuchungen an Tumormaterial von Patienten durch, welche vorwiegend im Rahmen prospektiver klinischer Studien

(80% der Patienten) mit palliativer Chemotherapie ohne Einsatz von nab-Paclitaxel behandelt wurden. Von insgesamt 134 Patienten lag von 64 (48%) Material aus Primärtumoren vor, von 70 (52%) aus Metastasen.

Eine SPARC Expression im Stroma konnte bei 67% der Patienten, im Zytoplasma bei 55% nachgewiesen werden. Während die SPARC-Expression im Tumorstroma nicht mit klinischen Endpunkten korrelierte, konnte für die zytoplasmatische Expression ein deutlicher Zusammenhang mit einer schlechteren Prognose beobachtet werden (OS: 7,8 vs. 8,4 Monate, HR 1,51, $p=0,032$; PFS: 6,2 vs. 8,6 Monate, HR 1,88, $p=0.004$).

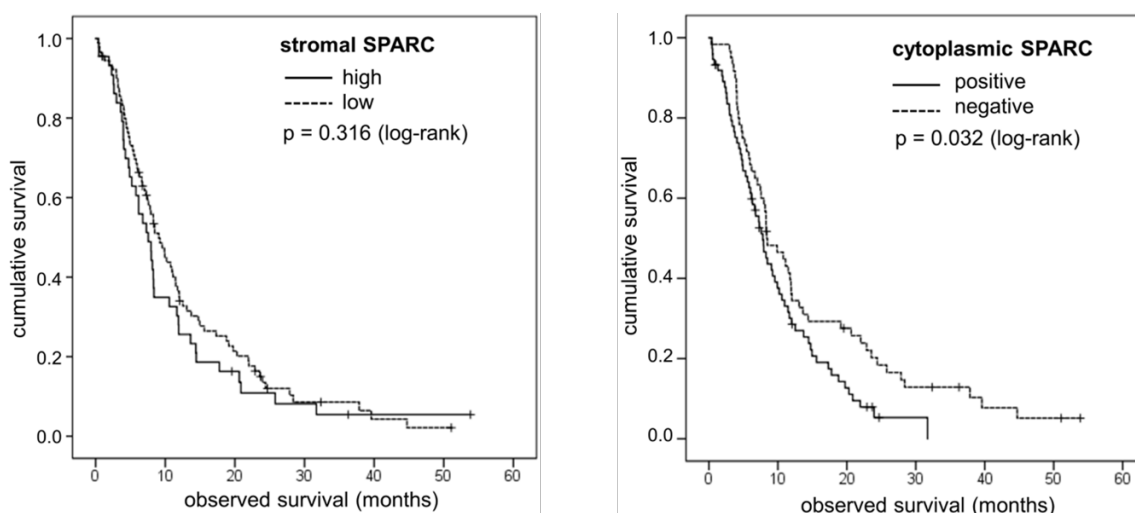


Abbildung 4: Korrelation der SPARC-Expression im Stroma (links) und Zytoplasma (rechts) mit dem OS (aus Ormanns, Haas et al., Br J Cancer 2016).

In Subgruppenanalysen konnte gezeigt werden, dass dieser Effekt vor allem in den Primärtumoren (versus Biopsien aus Tumormetastasen) und bei Gemcitabin-basierter Chemotherapie (versus Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie) nachweisbar war. Zusammengefasst konnte damit für die zytoplasmatische SPARC-Expression ein negativer prognostischer Stellenwert eruiert werden. Ebenso könnte die zytoplasmatische SPARC Expression ein negativer, prädiktiver Marker für die Behandlung mit Gemcitabin sein (Ormanns et al. 2016).

Im Gegensatz dazu konnte in der Zulassungsstudie für die Kombination aus Gemcitabin und nab-Paclitaxel (MPACT) kein prognostischer und prädiktiver Stellenwert, weder für die zytoplasmatische noch für die stromale SPARC-Expression, belegt werden. Allerdings lagen lediglich Tumorproben von 43% der Patienten vor (Hidalgo et al. 2015). Damit kann der SPARC-Expression jedoch nicht,

wie ursprünglich von *von Hoff et al.* postuliert, ein prädiktiver Stellenwert für die Behandlung mit nab-Paclitaxel zugesprochen werden.

4. Prognostischer Stellenwert von Serum-Biomarkern beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom

Dem behandelnden Arzt stehen zur Abschätzung der Prognose eines Patienten mit Pankreaskarzinom als weitgehend gesicherte Parameter der Allgemeinzustand (ECOG bzw. Karnofsky-Performance Status) und das Tumorstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert) zur Verfügung (Heinemann et al. 2012). In der klinischen Routine werden verschiedene Marker im Patientenserum, insbesondere der Tumormarker CA 19-9, vor Therapiebeginn und als Verlaufsparemeter eingesetzt. Unsere Arbeitsgruppe arbeitet seit vielen Jahren an der Überprüfung des prognostischen und prädiktiven Stellenwerts bekannter und der Evaluation weiterer Serum-Biomarker.

4.1. Evaluation neuer Marker: CYFRA 21-1, SAA und Haptoglobin

CYFRA 21-1 ist Teil des Zytokeratin 19 des Zytoskeletts epithelialer Zellen. Es kommt im gesamten menschlichen Körper vor, wird jedoch insbesondere im Lungengewebe exprimiert, was den Stellenwert als *Routine*-Tumormarker beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, und hier insbesondere beim Plattenepithelkarzinom erklärt (Holdenrieder et al. 2009, Molina et al. 2010). Unsere Arbeitsgruppe führte an einem Kollektiv von 78 Patienten, die bei einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom eine Erstlinien-Chemotherapie erhielten, sowohl prätherapeutische als auch serielle Messungen von CYFRA 21-1 unter laufender Behandlung durch. Sowohl für die CYFRA 21-1 Messungen zur Baseline als auch zu nahezu jedem weiteren Zeitpunkt unter laufender Therapie konnte ein Zusammenhang mit klinischen Endpunkten wie Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) bzw. dem OS festgestellt werden. Zudem war CYFRA 21-1 in einer multivariaten Analyse der einzige Prädiktor für ein besseres Gesamtüberleben neben dem Performance Status (Boeck, Wittwer et al. 2013).

Auf Basis dieser Ergebnisse wurde an einem weiteren, prospektiv definierten Kollektiv von 59 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, wovon 71% im Rahmen prospektiver, klinischer Studien behandelt wurden, der Stellenwert von prätherapeutischen CYFRA 21-1 Messungen evaluiert. Die Korrelation des Markers

mit klinischen Endpunkten erfolgte sowohl in Kategorien mittels cut-off (Median, oberer Grenzwert) als auch als kontinuierliche Variable nach Umwandlung in den natürlichen Logarithmus [ln]. Teilte man die Patienten in Prognosegruppen nach dem Median der CYFRA 21-1 Werte von 4,9 ng/ml, ergab sich ein deutlich besseres Gesamtüberleben für Patienten mit Markern <4,9 ng/ml (14,2 vs. 4,2 Monate, HR 0,18, p=0,001). Ähnliche Daten ergaben sich für den cut-off nach dem oberen Grenzwert von 3,3 ng/ml (14,2 vs. 4,4 Monate, HR 0,28, p=0,003) und nach Transformation in den natürlichen Logarithmus (HR 0,77, p=0,013) (Haas et al. 2015). Da ca. 10% der Menschen hereditär das Lewis-Blutgruppen Antigen nicht exprimieren und damit kein CA 19-9 bilden können (Tempero et al. 1987), könnte CYFRA 21-1 insbesondere für diese Patienten einen alternativen Biomarker darstellen.

Zahlreiche Autoren beschreiben eine durch den Pankreastumor ausgelöste und unterhaltene, systemische Entzündungsreaktion des Körpers. Diese ist messbar u.a. durch eine Erhöhung von Akutphaseproteinen wie Serum Amyloid A (SAA) und Haptoglobin (Koomen et al. 2005, Yokoi et al. 2005, Sun et al. 2007). Bislang lagen nach unserem Wissen noch keine Untersuchungen zur prognostischen Aussagekraft dieser Marker vor Therapiebeginn vor. An dem oben beschriebenen Kollektiv von 59 Patienten erfolgte daher eine Korrelation mit dem OS. Hierbei besaßen Patienten mit niedrigen Haptoglobin-Werten, sowohl für den cut-off des unteren Grenzwertes von 2,05 g/l als auch für logarithmierte Haptoglobin-Werte, eine günstigere Prognose (10,4 vs. 5,5 Monate, HR 0,46, p=0,023 bzw. HR 0,51, p=0,036). Ähnlich verhielt es sich für SAA; hier waren Werte <22 mg/l signifikant mit dem OS korreliert (10,4 vs. 5,0 Monate, HR 0,47, p=0,036).

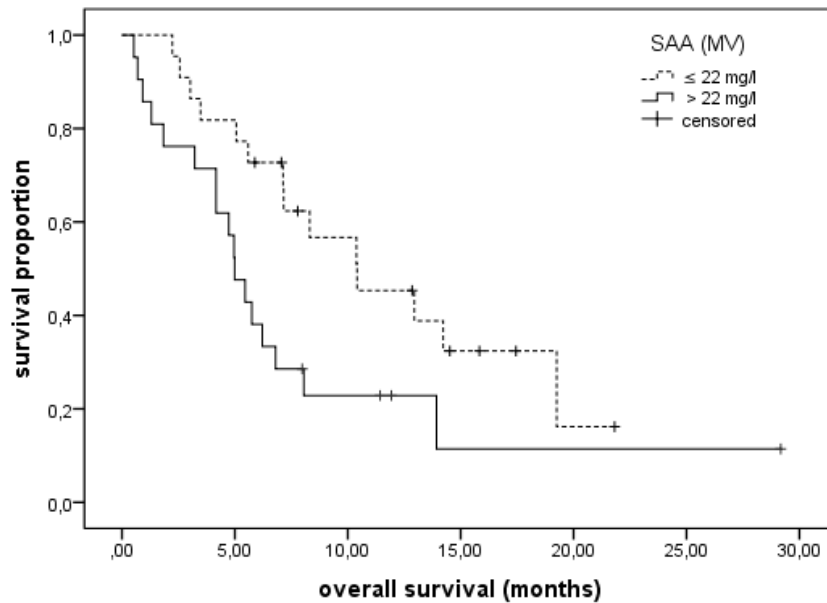


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Korrelation von Subgruppen mit Serum-Amyloid A (SAA) von 22,0 mg/l (Medianer Wert) (n=43; p=0.036)

Die Hypothese einer ungünstigeren Prognose von Patienten mit Pankreaskarzinomen eines möglicherweise inflammatorischen Subtyps wurde in dieser Analyse auch dadurch bestärkt, dass prätherapeutische Leukozytenwerte nach Logarithmisierung in einer multivariaten Analyse neben Haptoglobin und Tumorstadium eine unabhängige prognostische Aussagekraft besaßen (Haas et al. 2015). Die hier vorgestellten Ergebnisse benötigen sicherlich die Bestätigung innerhalb prospektiver, multizentrischer Studien, könnten jedoch einen durchaus interessanten Ansatz zur Charakterisierung spezieller Prognosegruppen bieten.

4.2. Carbohydrat Antigen 19-9 (CA 19-9)

CA 19-9 ist ein tumorassoziiertes Antigen. Es stellt die sialysierte Form des Lewis Blutgruppenantigens dar und kommt in einer Vielzahl von menschlichen Schleimhautzellen vor (Boeck et al. 2006). CA 19-9 dürfte nach wie vor der am häufigsten eingesetzte Tumormarker beim Pankreaskarzinom sein, da verschiedene Autoren in der perioperativen und palliativen Situation für CA 19-9 eine prognostische bzw. prädiktive Aussagekraft beschrieben (Ferrone et al. 2006, Berger et al. 2008, Reni et al. 2009, Boeck et al. 2010, Humphris et al. 2012). Die Datenlage ist jedoch teils widersprüchlich und es fehlen prospektive Untersuchungen zur Beurteilung des Stellenwertes von CA 19-9 als prognostischer Faktor (Hess et al. 2008).

Unsere Arbeitsgruppe führte verschiedene Arbeiten zu CA 19-9 durch. In einer großen, gepoolten Analyse mit 291 Patienten unter palliativer Erstlinientherapie (87% davon wurden in prospektiven, multizentrischen Studien behandelt) war ein CA 19-9 Wert > 1000 U/ml bei Therapiebeginn mit einer statistisch signifikant ungünstigeren Prognose vergesellschaftet (TTP 6.1 vs. 4.0 Monate, HR 1,55, $p=0,002$; OS 10.5 vs. 8.0 Monate, HR 1,46, $p=0,006$). Ebenso wiesen die logarithmierten, prätherapeutischen CA 19-9 Werte vor Therapiebeginn einen signifikanten Zusammenhang mit klinischen Endpunkten auf (TTP HR 1,15, $p<0,001$; OS HR 1,13, $p<0,001$). In einer multivariaten Analyse mit weiteren klinischen und laborchemischen Parametern zeigte der logarithmierte, prätherapeutische CA 19-9 Wert neben logarithmierten Bilirubin-Werten eine unabhängige prognostische Aussagekraft (Haas et al. 2013).

Zwar erwies sich der cut-off von 1000 U/ml als robust in der o. g. Untersuchung. Eine Wiederholung im Kollektiv der 59 Patienten, an denen auch die Untersuchung zu CYFRA, Haptoglobin, SAA etc. durchgeführt wurde, zeigte für den Median des CA 19-9 von 1191 U/ml einen Unterschied im OS von 8,3 vs. 5,8 Monaten, der jedoch nicht statistisch signifikant war. Erst ein deutlich höher gewählter cut-off von 10,000 U/ml war in diesem Kollektiv geeignet, eine statistisch signifikante Trennung in Prognosegruppen zu erzielen (OS 7,2 vs. 4,4 Monate, HR 0,49, $p=0,030$) (Haas et al. 2015).

Für serielle Messungen von CA 19-9 mit mindestens einem weiteren Messzeitpunkt konnte an 186 Patienten für einen Rückgang des Tumormarkers innerhalb der ersten beiden Monate unter Therapie um $\geq 25\%$ eine verbesserte Prognose gezeigt werden (TTP 5,8 vs. 4,4 Monate, HR 1,49, $p=0,018$; OS 11,9 vs. 8,2 Monate, HR 1,62, $p=0,003$), während ein cut-off von 50% wiederum nicht geeignet für eine Aufteilung in Prognosegruppen war (Haas et al. 2013).

Unsere Arbeitsgruppe führte daher an einer Subgruppe des o.g. Kollektivs Untersuchungen mit zeitvariierenden Kovariaten „time varying covariates“ durch. Die Analysen erfolgten in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der LMU München (Dr. Rüdiger Laubender, Prof. Ulrich Mansmann). Hier wurden Patienten mit mindestens 3 seriellen CA 19-9 Messungen mit einheitlicher Bestimmungsmethode (Roche Elecsys®) eingebracht. Es ergab sich für serielle, logarithmierte CA19-9 Werte ein deutlicher Zusammenhang sowohl mit TTP in univariater (HR 1,48, $p<0,001$) als auch multivariater Analyse (HR 1,45, $p<0,001$) und OS (univariat: HR 1,34, $p<0,001$, multivariat 1,38, $p<0,001$) (Boeck et al. 2010). Allerdings ist dieses innovative, statistische Verfahren im Gegensatz zu „einfachen“ cut-offs in der klinischen Routine schwer anwendbar.

In einer weiteren Analyse, die auf unserer Datenbank der Spezialambulanz für Pankreastumoren der Medizinischen Poliklinik III beruht, wurde die Kinetik von CA 19-9 (und auch Carcino-embryonales Antigen (CEA), C-reaktives Protein (CRP) und Laktatdehydrogenase (LDH) an 70 Patienten unter einer palliativen Zweitlinientherapie nach Gemcitabin-Versagen untersucht. In univariaten Analysen war auch hier ein Rückgang des CA 19-9 um wenigstens 20% mit einer Verbesserung der Prognose vergesellschaftet (HR 2,00, $p=0,018$). In multivariaten Analysen war die CA 19-9 Kinetik nicht statistisch signifikant. Demgegenüber erwies sich die Kinetik von CEA und CRP als prognostisch unabhängiger Parameter (Haas et al. 2010). Aufgrund der monozentrischen und retrospektiven Natur der Analysen sind jedoch auch hier prospektive, multizentrische Untersuchungen zur Bestätigung nötig.

Aus der vielfältigen Beschäftigung mit dem prognostischen und prädiktiven Stellenwert von CA 19-9 vor und während palliativer Chemotherapie beim Pankreaskarzinom können jedoch folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

Baseline:

- hohe CA 19-9-Werte zu Therapiebeginn sind mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet; ein cut-off von 1000 U/ml erwies sich als robust zur Definition von Gruppen mit besserer bzw. schlechterer Prognose, ist jedoch nicht auf jedes beliebige Kollektiv von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom übertragbar.

Kinetik:

- ein Rückgang des CA 19-9 unter Therapie ist günstig für die Prognose, ein cut-off von 25% ist geeignet zur Trennung prognostischer Subgruppen.
- Patienten mit sehr hohen CA 19-9 Werten zu Therapiebeginn neigen dazu, z.T. einen deutlich stärkeren Rückgang des CA 19-9 unter Therapie zu zeigen, haben aber dennoch eine schlechtere Prognose als Patienten mit relativ niedrigen Ausgangswerten und weniger deutlichem Rückgang.

4.3. Externe Validierung von zwei Modellen eines prognostischen Index für das fortgeschrittene Pankreaskarzinom

Wie weiter oben beschrieben, gibt es eine Vielzahl an möglichen klinischen und laborchemischen Prognosefaktoren beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom. Möglicherweise interagieren bestimmte Parameter jedoch (z. B. CA 19-9 und Bilirubin) bzw. bedingen sich gegenseitig. Verschiedene Autoren schlugen daher die Zusammenfassung mehrerer Faktoren zu einem prognostischen Score vor, der eine zuverlässigere Einteilung der Patienten in Subgruppen als die Orientierung an nur einem Marker zulässt. So wurde von *Sawaki et al.* ein Index anhand der Parameter ECOG Performance Status, Lokalisation des Primärtumors und des CRP vorgeschlagen (*Sawaki et al. 2008*). *Ishii et al.* definierten Prognosegruppen anhand des ECOG Performance Status, prätherapeutischen Werten des CEA sowie des Vorhandenseins von Fernmetastasen (*Ishii et al. 1996*). An einem retrospektiven Datensatz der Patienten unserer Spezialambulanz für Pankreaskarzinome führten wir eine Überprüfung dieser an japanischen Patienten erhobenen Scores durch, um die Übertragbarkeit auf ein europäisches Patientenkollektiv zu evaluieren. Hierbei konnten für den Index von *Sawaki et al.* 112 Patienten eingeschlossen werden. Der Score beruhte auf einer relativ simplen Punktevergabe für zuvor festgelegte cut-off Werte. Die Patienten wurden nachfolgend drei verschiedenen Prognosegruppen (gut, mäßig und schlecht) zugewiesen. Zwar ergab sich für die Subgruppen in unserer Analyse ein unterschiedliches OS von 12,3, 9,9 und 5,9 Monaten, eine statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht (*Haas et al. 2012*).

Der Index von *Ishii et al.* beruhte auf einer Zuteilung von Werten durch Multiplikation von β -Koeffizienten (abgeleitet von der HR eines Cox-Modells) mit ebenfalls zuvor festgelegten Punktwerten anhand von cut-offs und nachfolgender Einteilung in drei Gruppen (A=gut, B=mäßig und C=schlecht). Wir führten die Validierung zum einen an den von *Ishii et al.* publizierten β -Koeffizienten als auch an Koeffizienten eines eigenen Cox-Modells unserer Patienten durch. Zwar konnte zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied für das OS gezeigt werden (10,5 vs. 3,8 Monate, $p=0.0035$), doch befanden sich 93% der Patienten in Gruppe A „gut“, 7% in Gruppe B „mäßig“ und kein Patient in Gruppe C „schlecht“ (*Haas et al. 2012*).

Zusätzlich wurde zur Validierung der „Brier-Score“ angewandt (*Graf et al. 1999*). Anhand dieser Methode kann die Reduktion des Vorhersagefehlers durch

Hinzunahme der prognostischen Faktoren abgeschätzt werden. Vereinfacht ausgedrückt, wird der Brier-Score einmal für einen nicht stratifizierten Kaplan-Meier-Schätzer (d.h. ohne die Prognosefaktoren der Scores nach Ishii bzw. Sawaki) und einmal ein Kaplan-Meier-Schätzer unter Einbeziehung der Prognosefaktoren berechnet. Je höher der Brier Score, umso niedriger ist die prognostische Aussagekraft des Modells. Der Score von Sawaki et al. wies insbesondere in den Monaten 5 bis 15 nach Therapiebeginn eine geminderte Vorhersagewahrscheinlichkeit auf, welche durch die Hinzunahme der Prognosefaktoren nur marginal korrigiert wurde, und konnte nur um Monat 8, bedingt durch viele Todesfälle und damit kleinere Risikogruppen, eine zuverlässigere Vorhersagewahrscheinlichkeit aufweisen. Wurde der Brier-Score für den Score von Ishii et al. angewandt, zeigte sich ein ähnliches bzw. sogar noch etwas ungünstigeres und damit unzuverlässigeres Bild.

Letztlich schienen diese beiden Scores japanischer Arbeitsgruppen nicht geeignet für die Übertragung auf ein westliches Patientenkollektiv.

5. Ausblick

Obwohl sich die therapeutischen Optionen beim fortgeschrittenen bzw. metastasierten Adenokarzinom des Pankreas in den letzten Jahren verbessert haben, ist eine individualisierte Behandlung auf Basis translationaler, prädiktiver oder prognostischer Faktoren nach wie vor nicht möglich. Die klinische Beobachtung, dass einzelne Patienten gelegentlich außerordentlich gut auf eine Behandlung ansprechen, lässt jedoch vermuten, dass die Erkrankung keine einheitliche Biologie, sondern eine Vielzahl an Subtypen mit unterschiedlicher Aggressivität und Empfindlichkeit für verschiedene Therapien darstellt.

Mit der Technik der Genexpressionsanalyse wurde es ermöglicht, molekulare Subtypen nicht nur an einem bestimmten Gen fest zu machen, sondern anhand einer Kombination von Merkmalsausprägungen in Form sog. Gensignaturen zu definieren. So wurden bereits im Jahr 2011 drei verschiedene Arten von duktalem Pankreaskarzinom (klassischer, quasi-mesenchymaler und exokrin-ähnlicher Subtyp) beschrieben (Collisson et al. 2011).

Ein großes Problem in der molekularen Charakterisierung des Pankreaskarzinoms liegt jedoch im geringen Zellgehalt und in der teils sehr ausgeprägten Umschließung des eigentlichen Karzinomanteils mit desmoplastischem Stroma und extrazellulärer Matrix, so dass es technisch schwierig sein kann, für die Analysen reines, nur Tumorzellen enthaltendes Material zu gewinnen. Die amerikanische Arbeitsgruppe um Jen Jen Yeh verfolgte einen neuartigen, rechnergestützten Ansatz, genannt „virtuelle Mikrodissektion“ und konnte so jeweils zwei Subtypen, „classical“ und „basal-like“ im Tumor und „normal“ sowie „activated“ im Stroma identifizieren (Moffitt et al. 2015). Für den „basal-like“ Subtyp wurde eine ungünstige Prognose, ähnlich den Basalzelltumoren in Brustdrüse und Blase, berichtet. Im Jahr darauf wurde in *Nature* eine Arbeit veröffentlicht, in der Tumorproben von 456 Patienten mit duktalem Adenokarzinom einer Genomanalyse unterzogen wurden. Auch hier zeigten sich insgesamt vier unterschiedliche Subtypen: „squamous“, „pancreatic progenitor“, „immunogenic“ and „aberrantly differentiated endocrine exocrine“ (Bailey et al. 2016). Der „classical“ Subtyp von *Moffitt et al* und der „pancreatic progenitor“ Subtyp von *Bailey et al.* weisen ebenso wie der „basal like“ und „squamous“ Subtyp ein nahezu identisches Genexpressionsprofil auf.

Unsere Arbeitsgruppe verfügt über eine Biobank von Tumormaterial in Form von FFPE (Formaldehyde-fixed paraffin embedded) Blöcken, die aus zwei großen, prospektiven, randomisierten Therapiestudien stammen, die unter dem Dach der AIO durch unsere Studienzentrale koordiniert und durchgeführt wurden. Zum einen ist dies die in dieser Arbeit behandelte „RASH-Studie“ (Haas et al. 2018), zum anderen die im Jahr 2018 beendete, noch nicht publizierte „ACCEPT“-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01728818). In dieser, randomisierten, multizentrischen, deutschen Studie erhielten Patienten entweder Gemcitabin und Afatinib, ein neuartiger, irreversibler, oraler Hemmer der EGF-Rezeptor Familie, oder Gemcitabin alleine.

In Zusammenarbeit mit Frau Prof. Jen Jen Yeh der Universität von North Carolina und ihrer Arbeitsgruppe sollen nun auch an diesem Kollektiv Genexpressionsanalysen durchgeführt und u.a. die Subtypen „classical/progenitor“ sowie „basal like/squamous“ mit den klinischen Endpunkten korreliert werden.

Der Datensatz dieser prospektiven Studie ist durch Monitoring-Besuche validiert und bietet aufgrund der darin enthaltenen unterschiedlichen Behandlungsgruppen (Gemcitabin + EGFR-inhibierende Medikamente Erlotinib oder Afatinib, Gemcitabin alleine, FOLFIRINOX) die Möglichkeit zu zahlreichen Subgruppenanalysen.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen der für diese kumulative Dissertationsarbeit aufgelisteten Arbeiten konnten in den letzten Jahren wichtige Beiträge zur Therapieoptimierung hin zu einer individualisierten Therapie des fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinoms geleistet werden.

In der von unserer Arbeitsgruppe koordinierten „RASH“-Studie konnte gezeigt werden, dass durch geeignete Patientenselektion und Adaption der Behandlung anhand des Auftretens eines Erlotinib-assoziierten Hautausschlags mit dem formell weniger nebenwirkungsreichen Schema Gemcitabin und Erlotinib ein ähnliches Gesamtüberleben von 10,1 Monaten, ähnlich den von *Conroy et al.* für die Behandlung unter FOLFIRINOX berichteten Daten, erreicht werden konnte. Für Patienten ohne Hautausschlag war die Umstellung auf FOLFIRINOX durchführbar und effektiv. Bezüglich der Lebensqualität wiesen letztere Patienten bei Therapiebeginn sogar eine höhere Symptomlast bzw. Einschränkung auf, erfuhren in vielen Parametern jedoch unter FOLFIRINOX-Behandlung eine deutlichere Verbesserung als mit Gemcitabin und Erlotinib weiterbehandelte, Rash-positive Patienten.

In einer Subgruppenanalyse der AIO-PK-0104-Studie wurde demonstriert, dass ein Hand-Fuß-Syndrom unter Behandlung mit dem oralen Capecitabin mit klinischen Endpunkten korreliert und damit möglicherweise als Surrogatmarker für ein besseres Therapieansprechen verwendet werden kann.

In interdisziplinärer Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie der LMU München sowie der Medizinischen Klinik II und dem Institut für Pathologie der Technischen Universität München wurde der prognostische versus prädiktive Stellenwert von Mutationen im RAS-Gen weiter beleuchtet. An einem großen Kollektiv von 178 Patienten, die eine Erstlinien-Chemotherapie frei von EGFR-hemmenden Substanzen erhielten, konnte kein Unterschied im Gesamtüberleben für Tumoren mit RAS-Wildtyp vs. RAS-Mutation eruiert werden. Dies spricht in Zusammenschau mit den Ergebnissen weiterer Analysen eher für einen prädiktiven Stellenwert der RAS-Mutation für die Behandlung mit Erlotinib. Zudem wurden erstmals Analysen auch des NRAS-Gens durchgeführt, welches sich aber in keiner der untersuchten Proben mutiert zeigt.

Bezüglich der Expression von SPARC in immunhistochemischen Färbungen beim Pankreaskarzinom konnte gezeigt werden, dass zytoplasmatisches, nicht aber stromales SPARC mit einer schlechteren Prognose korreliert war. Dieser Effekt wurde besonders bei mit Gemcitabin (vs. Fluoropyrimidin) behandelten Patienten deutlich, so dass zytoplasmatisches SPARC ein negativer, prädiktiver Faktor für die Behandlung mit Gemcitabin sein könnte.

Zudem wurde der prognostische Stellenwert von einfach in der Routine einsetzbaren Laborparametern aus dem Patientenblut untersucht. Für den vielfach eingesetzten Tumormarker CA 19-9 konnten wir in verschiedenen Analysen beschreiben, dass erhöhte Werte (hier kann ein möglicher cut-off von 1000U/ml genannt werden) mit einem schlechteren Gesamtüberleben verknüpft sind. Ein Rückgang unter Therapie (um z.B. $\geq 25\%$) war mit einer besseren Prognose verknüpft.

Zugleich wurde versucht, weitere, neue prognostische Marker beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zu evaluieren: als geeignet erwiesen sich hier z.B. CYFRA 21-1, Haptoglobin und SAA.

Wir überprüften zudem zwei von japanischen Arbeitsgruppen vorgeschlagene Prognose-Scores, welche klinische und laborchemische Marker kombinierten. Diese erwiesen sich jedoch in unserem Kollektiv als nicht geeignet und damit als nicht ohne weiteres auf westliche/europäische Patienten übertragbar.

7. Literaturverzeichnis

Bailey, P., D. K. Chang, K. Nones, A. L. Johns, A. M. Patch, M. C. Gingras, D. K. Miller, A. N. Christ, T. J. Bruxner, M. C. Quinn, C. Nourse, L. C. Murtaugh, I. Harliwong, S. Idrisoglu, S. Manning, E. Nourbakhsh, S. Wani, L. Fink, O. Holmes, V. Chin, M. J. Anderson, S. Kazakoff, C. Leonard, F. Newell, N. Waddell, S. Wood, Q. Xu, P. J. Wilson, N. Cloonan, K. S. Kassahn, D. Taylor, K. Quek, A. Robertson, L. Pantano, L. Mincarelli, L. N. Sanchez, L. Evers, J. Wu, M. Pinese, M. J. Cowley, M. D. Jones, E. K. Colvin, A. M. Nagrial, E. S. Humphrey, L. A. Chantrill, A. Mawson, J. Humphris, A. Chou, M. Pajic, C. J. Scarlett, A. V. Pinho, M. Giry-Laterriere, I. Rومان, J. S. Samra, J. G. Kench, J. A. Lovell, N. D. Merrett, C. W. Toon, K. Epari, N. Q. Nguyen, A. Barbour, N. Zeps, K. Moran-Jones, N. B. Jamieson, J. S. Graham, F. Duthie, K. Oien, J. Hair, R. Grutzmann, A. Maitra, C. A. Iacobuzio-Donahue, C. L. Wolfgang, R. A. Morgan, R. T. Lawlor, V. Corbo, C. Bassi, B. Rusev, P. Capelli, R. Salvia, G. Tortora, D. Mukhopadhyay, G. M. Petersen, I. Australian Pancreatic Cancer Genome, D. M. Munzy, W. E. Fisher, S. A. Karim, J. R. Eshleman, R. H. Hruban, C. Pilarsky, J. P. Morton, O. J. Sansom, A. Scarpa, E. A. Musgrove, U. M. Bailey, O. Hofmann, R. L. Sutherland, D. A. Wheeler, A. J. Gill, R. A. Gibbs, J. V. Pearson, N. Waddell, A. V. Biankin and S. M. Grimmond (2016). "Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer." *Nature* **531**(7592): 47-52 DOI: 10.1038/nature16965.

Berger, A. C., M. Garcia, Jr., J. P. Hoffman, W. F. Regine, R. A. Abrams, H. Safran, A. Konski, A. B. Benson, 3rd, J. MacDonald and C. G. Willett (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 DOI: 10.1200/JCO.2008.18.6288.

Boeck, S., M. Haas, R. P. Laubender, F. Kullmann, C. Klose, C. J. Bruns, R. Wilkowski, P. Stieber, S. Holdenrieder, H. Buchner, U. Mansmann and V. Heinemann (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 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2205.

Boeck, S., A. Jung, R. P. Laubender, J. Neumann, R. Egg, C. Goritschan, U. Vehling-Kaiser, C. Winkelmann, L. Fischer von Weikersthal, M. R. Clemens, T. C. Gauler, A. Marten, S. Klein, G. Kojouharoff, M. Barner, M. Geissler, T. F. Greten, U. Mansmann, T. Kirchner and V. Heinemann (2013). "EGFR pathway biomarkers in erlotinib-treated patients with advanced pancreatic cancer: translational results from the randomised, crossover phase 3 trial AIO-PK0104." Br J Cancer **108**(2): 469-476 DOI: 10.1038/bjc.2012.495.

Boeck, S., P. Stieber, S. Holdenrieder, R. Wilkowski and V. Heinemann (2006). "Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer." Oncology **70**(4): 255-264 DOI: 10.1159/000094888.

Boeck, S., C. Wittwer, V. Heinemann, M. Haas, C. Kern, P. Stieber, D. Nagel and S. Holdenrieder (2013). "Cytokeratin 19-fragments (CYFRA 21-1) as a novel serum biomarker for response and survival in patients with advanced pancreatic cancer." Br J Cancer **108**(8): 1684-1694 DOI: 10.1038/bjc.2013.158.

Bournet, B., F. Muscari, C. Buscail, E. Assenat, M. Barthelet, P. Hammel, J. Selves, R. Guimbaud, P. Cordelier and L. Buscail (2016). "KRAS G12D Mutation Subtype Is A Prognostic Factor for Advanced Pancreatic Adenocarcinoma." Clin Transl Gastroenterol **7**: e157 DOI: 10.1038/ctg.2016.18.

Collisson, E. A., A. Sadanandam, P. Olson, W. J. Gibb, M. Truitt, S. Gu, J. Cooc, J. Weinkle, G. E. Kim, L. Jakkula, H. S. Feiler, A. H. Ko, A. B. Olshen, K. L. Danenberg, M. A. Tempero, P. T. Spellman, D. Hanahan and J. W. Gray (2011). "Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy." Nat Med **17**(4): 500-503 DOI: 10.1038/nm.2344.

Conroy, T., F. Desseigne, M. Ychou, O. Bouche, R. Guimbaud, Y. Becouarn, A. Adenis, J. L. Raoul, S. Gourgou-Bourgade, C. de la Fouchardiere, J. Bennouna, J. B. Bachet, F. Khemissa-Akouz, D. Pere-Verge, C. Delbaldo, E. Assenat, B. Chauffert, P. Michel, C. Montoto-Grillot, M. Ducreux, U. Groupe Tumeurs Digestives of and P.

Intergroup (2011). "FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer." N Engl J Med **364**(19): 1817-1825 DOI: 10.1056/NEJMoa1011923.

Cunningham, D., I. Chau, D. D. Stocken, J. W. Valle, D. Smith, W. Steward, P. G. Harper, J. Dunn, C. Tudur-Smith, J. West, S. Falk, A. Crellin, F. Adab, J. Thompson, P. Leonard, J. Ostrowski, M. Eatock, W. Scheithauer, R. Herrmann and J. P. Neoptolemos (2009). "Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer." J Clin Oncol **27**(33): 5513-5518 DOI: 10.1200/JCO.2009.24.2446.

Douillard, J. Y., K. S. Oliner, S. Siena, J. Tabernero, R. Burkes, M. Barugel, Y. Humblet, G. Bodoky, D. Cunningham, J. Jassem, F. Rivera, I. Kocakova, P. Ruff, M. Blasinska-Morawiec, M. Smakal, J. L. Canon, M. Rother, R. Williams, A. Rong, J. Wiezorek, R. Sidhu and S. D. Patterson (2013). "Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer." N Engl J Med **369**(11): 1023-1034 DOI: 10.1056/NEJMoa1305275.

Ferrone, C. R., D. M. Finkelstein, S. P. Thayer, A. Muzikansky, C. Fernandez-delCastillo and A. L. Warshaw (2006). "Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma." J Clin Oncol **24**(18): 2897-2902 DOI: 10.1200/JCO.2005.05.3934.

Gourgou-Bourgade, S., C. Bascoul-Mollevis, F. Desseigne, M. Ychou, O. Bouche, R. Guimbaud, Y. Becouarn, A. Adenis, J. L. Raoul, V. Boige, J. Berille and T. Conroy (2013). "Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial." J Clin Oncol **31**(1): 23-29 DOI: 10.1200/JCO.2012.44.4869.

Graf, E., C. Schmoor, W. Sauerbrei and M. Schumacher (1999). "Assessment and comparison of prognostic classification schemes for survival data." Stat Med **18**(17-18): 2529-2545.

Guweidhi, A., J. Kleeff, H. Adwan, N. A. Giese, M. N. Wente, T. Giese, M. W. Buchler, M. R. Berger and H. Friess (2005). "Osteonectin influences growth and invasion of pancreatic cancer cells." Ann Surg **242**(2): 224-234.

Haas, M., V. Heinemann, F. Kullmann, R. P. Laubender, C. Klose, C. J. Bruns, S. Holdenrieder, D. P. Modest, C. Schulz and S. Boeck (2013). "Prognostic value of CA 19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results from a multicenter, pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy." J Cancer Res Clin Oncol **139**(4): 681-689 DOI: 10.1007/s00432-012-1371-3.

Haas, M., C. Kern, S. Kruger, M. Michl, D. P. Modest, C. Giessen, C. Schulz, J. C. von Einem, S. Ormanns, R. P. Laubender, S. Holdenrieder, V. Heinemann and S. Boeck (2015). "Assessing novel prognostic serum biomarkers in advanced pancreatic cancer: the role of CYFRA 21-1, serum amyloid A, haptoglobin, and 25-OH vitamin D3." Tumour Biol **36**(4): 2631-2640 DOI: 10.1007/s13277-014-2885-x.

Haas, M., R. P. Laubender, C. Klose, C. Schulz, U. Mansmann, S. Boeck and V. Heinemann (2012). "External validation of 2 prognostic indices for patients with advanced pancreatic cancer treated with first-line therapy." Pancreas **41**(5): 738-744 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31823bcc7b.

Haas, M., R. P. Laubender, P. Stieber, S. Holdenrieder, C. J. Bruns, R. Wilkowski, U. Mansmann, V. Heinemann and S. Boeck (2010). "Prognostic relevance of CA 19-9, CEA, CRP, and LDH kinetics in patients treated with palliative second-line therapy for advanced pancreatic cancer." Tumour Biol **31**(4): 351-357 DOI: 10.1007/s13277-010-0044-6.

Haas, M., S. Ormanns, S. Baechmann, A. Remold, S. Kruger, C. B. Westphalen, J. T. Siveke, P. Wenzel, A. M. Schlitter, I. Esposito, D. Quietzsch, M. R. Clemens, E. Kettner, R. P. Laubender, A. Jung, T. Kirchner, S. Boeck and V. Heinemann (2017). "Extended RAS analysis and correlation with overall survival in advanced pancreatic cancer." Br J Cancer **116**(11): 1462-1469 DOI: 10.1038/bjc.2017.115.

Haas, M., J. T. Siveke, M. Schenk, M. M. Lerch, K. Caca, J. Freiberg-Richter, L. Fischer von Weikersthal, F. Kullmann, A. Reinacher-Schick, M. Fuchs, S. Kanzler, V. Kunzmann, T. J. Ettrich, S. Kruger, C. B. Westphalen, S. Held, V. Heinemann and S. Boeck (2018). "Efficacy of gemcitabine plus erlotinib in rash-positive patients with metastatic pancreatic cancer selected according to eligibility for FOLFIRINOX: A prospective phase II study of the 'Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie'." Eur J Cancer **94**: 95-103 DOI: 10.1016/j.ejca.2018.02.008.

Heinemann, V., S. Boeck, A. Hinke, R. Labianca and C. Louvet (2008). "Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer." BMC Cancer **8**: 82 DOI: 10.1186/1471-2407-8-82.

Heinemann, V., M. Haas and S. Boeck (2012). "Systemic treatment of advanced pancreatic cancer." Cancer Treat Rev **38**(7): 843-853 DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.12.004.

Heinemann, V., U. Vehling-Kaiser, D. Waldschmidt, E. Kettner, A. Marten, C. Winkelmann, S. Klein, G. Kojouharoff, T. C. Gauler, L. F. von Weikersthal, M. R. Clemens, M. Geissler, T. F. Greten, S. Hegewisch-Becker, O. Rubanov, G. Baake, T. Hohler, Y. D. Ko, A. Jung, S. Neugebauer and S. Boeck (2013). "Gemcitabine plus erlotinib followed by capecitabine versus capecitabine plus erlotinib followed by gemcitabine in advanced pancreatic cancer: final results of a randomised phase 3 trial of the 'Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie' (AIO-PK0104)." Gut **62**(5): 751-759 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302759.

Herrmann, R., G. Bodoky, T. Ruhstaller, B. Glimelius, E. Bajetta, J. Schuller, P. Saletti, J. Bauer, A. Figuer, B. Pestalozzi, C. H. Kohne, W. Mingrone, S. M. Stemmer, K. Tamas, G. V. Kornek, D. Koeberle, S. Cina, J. Bernhard, D. Dietrich, W. Scheithauer, R. Swiss Group for Clinical Cancer and G. Central European Cooperative Oncology (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 DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0886.

Hess, V., B. Glimelius, P. Grawe, D. Dietrich, G. Bodoky, T. Ruhstaller, E. Bajetta, P. Saletti, A. Figer, W. Scheithauer and R. Herrmann (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 DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70001-9.

Hidalgo, M., C. Plaza, M. Musteanu, P. Illei, C. B. Brachmann, C. Heise, D. Pierce, P. P. Lopez-Casas, C. Menendez, J. Taberero, A. Romano, X. Wei, F. Lopez-Rios and D. D. Von Hoff (2015). "SPARC Expression Did Not Predict Efficacy of nab-Paclitaxel plus Gemcitabine or Gemcitabine Alone for Metastatic Pancreatic Cancer in an Exploratory Analysis of the Phase III MPACT Trial." Clin Cancer Res **21**(21): 4811-4818 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3222.

Hofheinz, R. D., V. Heinemann, L. F. von Weikersthal, R. P. Laubender, D. Gencer, I. Burkholder, A. Hochhaus and S. Stintzing (2012). "Capecitabine-associated hand-foot-skin reaction is an independent clinical predictor of improved survival in patients with colorectal cancer." Br J Cancer **107**(10): 1678-1683 DOI: 10.1038/bjc.2012.434.

Holdenrieder, S., J. von Pawel, E. Dankelmann, T. Duell, B. Faderl, A. Markus, M. Siakavara, H. Wagner, K. Feldmann, H. Hoffmann, H. Raith, D. Nagel and P. Stieber (2009). "Nucleosomes and CYFRA 21-1 indicate tumor response after one cycle of chemotherapy in recurrent non-small cell lung cancer." Lung Cancer **63**(1): 128-135 DOI: 10.1016/j.lungcan.2008.05.001.

Humphris, J. L., D. K. Chang, A. L. Johns, C. J. Scarlett, M. Pajic, M. D. Jones, E. K. Colvin, A. Nagrial, V. T. Chin, L. A. Chantrill, J. S. Samra, A. J. Gill, J. G. Kench, N. D. Merrett, A. Das, E. A. Musgrove, R. L. Sutherland, A. V. Biankin and N. S. W. P. C. Network (2012). "The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer." Ann Oncol **23**(7): 1713-1722 DOI: 10.1093/annonc/mdr561.

Infante, J. R., H. Matsubayashi, N. Sato, J. Tonascia, A. P. Klein, T. A. Riall, C. Yeo, C. Iacobuzio-Donahue and M. Goggins (2007). "Peritumoral fibroblast SPARC expression and patient outcome with resectable pancreatic adenocarcinoma." J Clin Oncol **25**(3): 319-325 DOI: 10.1200/JCO.2006.07.8824.

Ishii, H., S. Okada, H. Nose, M. Yoshimori, K. Aoki and T. Okusaka (1996). "Prognostic factors in patients with advanced pancreatic cancer treated with systemic chemotherapy." Pancreas **12**(3): 267-271.

Kim, S. T., D. H. Lim, K. T. Jang, T. Lim, J. Lee, Y. L. Choi, H. L. Jang, J. H. Yi, K. K. Baek, S. H. Park, Y. S. Park, H. Y. Lim, W. K. Kang and J. O. Park (2011). "Impact of KRAS mutations on clinical outcomes in pancreatic cancer patients treated with first-line gemcitabine-based chemotherapy." Mol Cancer Ther **10**(10): 1993-1999 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0269.

Koomen, J. M., L. N. Shih, K. R. Coombes, D. Li, L. C. Xiao, I. J. Fidler, J. L. Abbruzzese and R. Kobayashi (2005). "Plasma protein profiling for diagnosis of pancreatic cancer reveals the presence of host response proteins." Clin Cancer Res **11**(3): 1110-1118.

Kruger, S., M. Haas, S. Ormanns, S. Bachmann, J. T. Siveke, T. Kirchner, V. Heinemann and S. Boeck (2014). "Translational research in pancreatic ductal adenocarcinoma: current evidence and future concepts." World J Gastroenterol **20**(31): 10769-10777 DOI: 10.3748/wjg.v20.i31.10769.

Kruger, S., S. Boeck, V. Heinemann, R. P. Laubender, U. Vehling-Kaiser, D. Waldschmidt, E. Kettner, A. Maerten, C. Winkelmann, S. Klein, G. Kojouharoff, T. C. Gauler, L. Fischer von Weikersthal, M.R. Clemens, M. Geissler, T.F. Greten, S. Hegewisch-Becker, D.P. Modest, S. Stintzing, M. Haas (2015). "Impact of hand-foot skin reaction on treatment outcome in patients receiving capecitabine plus erlotinib for advanced pancreatic cancer: a subgroup analysis from AIO-PK0104". Acta Oncol **54**(7): 993-1000 DOI: 10.3109/0284186X.2015.1034877.

Mahadevan, D. and D. D. Von Hoff (2007). "Tumor-stroma interactions in pancreatic ductal adenocarcinoma." Mol Cancer Ther **6**(4): 1186-1197 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-06-0686.

Moffitt, R. A., R. Marayati, E. L. Flate, K. E. Volmar, S. G. Loeza, K. A. Hoadley, N. U. Rashid, L. A. Williams, S. C. Eaton, A. H. Chung, J. K. Smyla, J. M. Anderson, H. J. Kim, D. J. Bentrem, M. S. Talamonti, C. A. Iacobuzio-Donahue, M. A. Hollingsworth and J. J. Yeh (2015). "Virtual microdissection identifies distinct tumor and stroma-specific subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma." Nat Genet **47**(10): 1168-1178 DOI: 10.1038/ng.3398.

Molina, R., S. Holdenrieder, J. M. Auge, A. Schalhorn, R. Hatz and P. Stieber (2010). "Diagnostic relevance of circulating biomarkers in patients with lung cancer." Cancer Biomark **6**(3-4): 163-178 DOI: 10.3233/CBM-2009-0127.

Moore, M. J., D. Goldstein, J. Hamm, A. Figer, J. R. Hecht, S. Gallinger, H. J. Au, P. Murawa, D. Walde, R. A. Wolff, D. Campos, R. Lim, K. Ding, G. Clark, T. Voskoglou-Nomikos, M. Ptasynski, W. Parulekar and G. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials (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 DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9525.

Nagaraju, G. P., R. Dontula, B. F. El-Rayes and S. S. Lakka (2014). "Molecular mechanisms underlying the divergent roles of SPARC in human carcinogenesis." Carcinogenesis **35**(5): 967-973 DOI: 10.1093/carcin/bgu072.

Neoptolemos, J. P., D. H. Palmer, P. Ghaneh, E. E. Psarelli, J. W. Valle, C. M. Halloran, O. Faluyi, D. A. O'Reilly, D. Cunningham, J. Wadsley, S. Darby, T. Meyer, R. Gillmore, A. Anthoney, P. Lind, B. Glimelius, S. Falk, J. R. Izbicki, G. W. Middleton, S. Cummins, P. J. Ross, H. Wasan, A. McDonald, T. Crosby, Y. T. Ma, K. Patel, D. Sherriff, R. Soomal, D. Borg, S. Sothi, P. Hammel, T. Hackert, R. Jackson, M. W. Buchler and C. European Study Group for Pancreatic (2017). "Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients

with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial." Lancet **389**(10073): 1011-1024 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32409-6.

Ormanns, S., M. Haas, S. Baechmann, A. Altendorf-Hofmann, A. Remold, D. Quietzsch, M. R. Clemens, M. Bentz, M. Geissler, H. Lambertz, S. Kruger, T. Kirchner, V. Heinemann and S. Boeck (2016). "Impact of SPARC expression on outcome in patients with advanced pancreatic cancer not receiving nab-paclitaxel: a pooled analysis from prospective clinical and translational trials." Br J Cancer **115**(12): 1520-1529 DOI: 10.1038/bjc.2016.355.

Provenzano, P. P., C. Cuevas, A. E. Chang, V. K. Goel, D. D. Von Hoff and S. R. Hingorani (2012). "Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma." Cancer Cell **21**(3): 418-429 DOI: 10.1016/j.ccr.2012.01.007.

Quante, A. S., C. Ming, M. Rottmann, J. Engel, S. Boeck, V. Heinemann, C. B. Westphalen and K. Strauch (2016). "Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany by 2020 and 2030." Cancer Med **5**(9): 2649-2656 DOI: 10.1002/cam4.767.

Reni, M., S. Cereda, G. Balzano, P. Passoni, A. Rognone, C. Fugazza, E. Mazza, A. Zerbi, V. Di Carlo and E. Villa (2009). "Carbohydrate antigen 19-9 change during chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma." Cancer **115**(12): 2630-2639 DOI: 10.1002/cncr.24302.

Robert-Koch-Institut (2016). "Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016."

Sawaki, A., Y. Kanemitsu, N. Mizuno, K. Takahashi, T. Nakamura, T. Ioka, S. Tanaka, A. Nakaizumi, A. A. Salem, R. Ueda and K. Yamao (2008). "Practical prognostic index for patients with metastatic pancreatic cancer treated with gemcitabine." J Gastroenterol Hepatol **23**(8 Pt 1): 1292-1297 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04734.x.

Scheithauer, W., B. Schull, H. Ulrich-Pur, K. Schmid, M. Raderer, K. Haider, W. Kwasny, D. Depisch, B. Schneeweiss, F. Lang and G. V. Kornek (2003). "Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial." Ann Oncol **14**(1): 97-104.

Sinn, M., B. V. Sinn, J. K. Striefler, J. L. Lindner, J. M. Stieler, P. Lohneis, S. Bischoff, H. Blaker, U. Pelzer, M. Bahra, M. Dietel, B. Dorken, H. Oettle, H. Riess and C. Denkert (2014). "SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with gemcitabine: results from the CONKO-001 study." Ann Oncol **25**(5): 1025-1032 DOI: 10.1093/annonc/mdu084.

Stintzing, S., L. Fischer von Weikersthal, U. Vehling-Kaiser, M. Stauch, H. G. Hass, H. Dietzfelbinger, D. Oruzio, S. Klein, K. Zellmann, T. Decker, M. Schulze, W. Abenhardt, G. Puchtler, H. Kappauf, J. Mittermuller, C. Haberl, C. Giessen, N. Moosmann and V. Heinemann (2011). "Correlation of capecitabine-induced skin toxicity with treatment efficacy in patients with metastatic colorectal cancer: results from the German AIO KRK-0104 trial." Br J Cancer **105**(2): 206-211 DOI: 10.1038/bjc.2011.227.

Sun, Z. L., Y. Zhu, F. Q. Wang, R. Chen, T. Peng, Z. N. Fan, Z. K. Xu and Y. Miao (2007). "Serum proteomic-based analysis of pancreatic carcinoma for the identification of potential cancer biomarkers." Biochim Biophys Acta **1774**(6): 764-771 DOI: 10.1016/j.bbapap.2007.04.001.

Taguchi, T., T. Nakayama, N. Masuda, K. Yoshidome, K. Akagi, Y. Nishida, Y. Yoshikawa, N. Ogino, C. Abe, J. Sakamoto, S. Noguchi and G. Kinki Breast Cancer Study (2010). "Study of low-dose capecitabine monotherapy for metastatic breast cancer." Chemotherapy **56**(2): 166-170 DOI: 10.1159/000313531.

Tao, L. Y., L. F. Zhang, D. R. Xiu, C. H. Yuan, Z. L. Ma and B. Jiang (2016). "Prognostic significance of K-ras mutations in pancreatic cancer: a meta-analysis." World J Surg Oncol **14**: 146 DOI: 10.1186/s12957-016-0888-3.

Tempero, M. A., E. Uchida, H. Takasaki, D. A. Burnett, Z. Steplewski and P. M. Pour (1987). "Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer." Cancer Res **47**(20): 5501-5503.

Twelves, C., W. Scheithauer, J. McKendrick, J. F. Seitz, G. Van Hazel, A. Wong, E. Diaz-Rubio, F. Gilberg and J. Cassidy (2012). "Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy." Ann Oncol **23**(5): 1190-1197 DOI: 10.1093/annonc/mdr366.

Van Cutsem, E., W. L. Vervenne, J. Bennouna, Y. Humblet, S. Gill, J. L. Van Laethem, C. Verslype, W. Scheithauer, A. Shang, J. Cosaert and M. J. Moore (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 DOI: 10.1200/JCO.2008.20.0238.

Von Hoff, D. D., T. Ervin, F. P. Arena, E. G. Chiorean, J. Infante, M. Moore, T. Seay, S. A. Tjulandin, W. W. Ma, M. N. Saleh, M. Harris, M. Reni, S. Dowden, D. Laheru, N. Bahary, R. K. Ramanathan, J. Tabernero, M. Hidalgo, D. Goldstein, E. Van Cutsem, X. Wei, J. Iglesias and M. F. Renschler (2013). "Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine." N Engl J Med **369**(18): 1691-1703 DOI: 10.1056/NEJMoa1304369.

Von Hoff, D. D., R. K. Ramanathan, M. J. Borad, D. A. Laheru, L. S. Smith, T. E. Wood, R. L. Korn, N. Desai, V. Trieu, J. L. Iglesias, H. Zhang, P. Soon-Shiong, T. Shi, N. V. Rajeshkumar, A. Maitra and M. Hidalgo (2011). "Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial." J Clin Oncol **29**(34): 4548-4554 DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5742.

Waddell, N., M. Pajic, A. M. Patch, D. K. Chang, K. S. Kassahn, P. Bailey, A. L. Johns, D. Miller, K. Nones, K. Quek, M. C. Quinn, A. J. Robertson, M. Z. Fadlullah, T. J. Bruxner, A. N. Christ, I. Harliwong, S. Idrisoglu, S. Manning, C. Nourse, E. Nourbakhsh, S. Wani, P. J. Wilson, E. Markham, N. Cloonan, M. J. Anderson, J. L.

Fink, O. Holmes, S. H. Kazakoff, C. Leonard, F. Newell, B. Poudel, S. Song, D. Taylor, N. Waddell, S. Wood, Q. Xu, J. Wu, M. Pinese, M. J. Cowley, H. C. Lee, M. D. Jones, A. M. Nagrial, J. Humphris, L. A. Chantrill, V. Chin, A. M. Steinmann, A. Mawson, E. S. Humphrey, E. K. Colvin, A. Chou, C. J. Scarlett, A. V. Pinho, M. Giry-Laterriere, I. Rooman, J. S. Samra, J. G. Kench, J. A. Pettitt, N. D. Merrett, C. Toon, K. Epari, N. Q. Nguyen, A. Barbour, N. Zeps, N. B. Jamieson, J. S. Graham, S. P. Niclou, R. Bjerkvig, R. Grutzmann, D. Aust, R. H. Hruban, A. Maitra, C. A. Iacobuzio-Donahue, C. L. Wolfgang, R. A. Morgan, R. T. Lawlor, V. Corbo, C. Bassi, M. Falconi, G. Zamboni, G. Tortora, M. A. Tempero, I. Australian Pancreatic Cancer Genome, A. J. Gill, J. R. Eshleman, C. Pilarsky, A. Scarpa, E. A. Musgrove, J. V. Pearson, A. V. Biankin and S. M. Grimmond (2015). "Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer." *Nature* **518**(7540): 495-501 DOI: 10.1038/nature14169.

Yokoi, K., L. C. Shih, R. Kobayashi, J. Koomen, D. Hawke, D. Li, S. R. Hamilton, J. L. Abbruzzese, K. R. Coombes and I. J. Fidler (2005). "Serum amyloid A as a tumor marker in sera of nude mice with orthotopic human pancreatic cancer and in plasma of patients with pancreatic cancer." *Int J Oncol* **27**(5): 1361-1369.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann, dem ehemaligen Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III sowie Herrn Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt, dem Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III für die klinische Ausbildung und die kontinuierliche Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit. Herrn Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann danke ich zudem für die zielführende Betreuung als Vorsitzender des Fachmentorats.

Besonderer Dank gebührt meinen Arbeitsgruppenleitern, Herrn Prof. Dr. Volker Heinemann und Herrn Prof. Dr. Stefan Böck. Sie haben seit vielen Jahren meinen wissenschaftlichen und klinischen Werdegang stets geduldig, unterstützend und wohlwollend als Vorbilder und Mentoren begleitet.

Herrn Prof. Dr. Volker Heinemann und Herrn Prof. Dr. Jens Werner (Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie) gilt Dank für die Betreuung innerhalb des Fachmentorats.

Zudem danke ich den zahlreichen Kooperationspartnern, ohne die die vorliegenden Arbeiten nicht möglich gewesen wären. Dies sind insbesondere Herr Dr. Steffen Ormanns aus dem Institut für Pathologie der LMU und Herr Dr. Rüdiger Laubender aus dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE).

Ebenso bedanke ich mich bei den Doktorandinnen und Doktoranden (Dr. Christoph Kern, Sibylle Rietzler und Dr. Anna Remold) für ihr Engagement bei der Bearbeitung der wissenschaftlichen Fragestellungen. Sie haben damit einen wesentlichen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet.

Nicht zuletzt möchte ich den Patientinnen und Patienten sowie ihren Angehörigen danken. Sie haben sich in einer schwierigen Lebensphase bereit erklärt, an klinischen Studien teilzunehmen und damit die Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen auf dem Gebiet des Pankreas überhaupt erst möglich gemacht.

Bei den Kooperationspartnerinnen und Kooperationspartnern der multizentrischen, klinischen Studien bedanke ich mich für die Geduld und Ausdauer, sowohl beim Einschluss als auch bei der Betreuung der Patientinnen und Patienten. In diesem Zusammenhang sind auch die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Studienzentrale sowie der Spezialambulanz für Pankreastumore der Medizinischen Klinik und Poliklinik III zu nennen.

9. Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich, dass

- die schriftliche Habilitationsleistung selbstständig verfasst wurde und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht wurde
- mir bisher kein akademischer Grad entzogen wurde und kein Verfahren gegen mich anhängig ist, welches die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte
- ich noch kein Habilitationsverfahren im gleichen Fach erfolglos beendet habe

München im Juli 2018

Dr. med. Michael Haas

10. Publikationsverzeichnis

I. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

1. **Haas M**, Siveke JT, Schenk M, Lerch MM, Caca K, Freiberg-Richter J, Fischer von Weikersthal L, Kullmann F, Reinacher-Schick A, Fuchs M, Kanzler S, Kunzmann V, Ettrich TJ, Kruger S, Westphalen CB, Held S, Heinemann V, Boeck S (2018). Efficacy of gemcitabine plus erlotinib in rash-positive patients with metastatic pancreatic cancer selected according to eligibility for FOLFIRINOX: A prospective phase II study of the 'Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie'. Eur J Cancer 94: 95-103 DOI: 10.1016/j.ejca.2018.02.008.
2. **Haas M**, Ormanns S, Baechmann S, Remold A, Kruger S, Westphalen CB, Siveke JT, Wenzel P, Schlitter AM, Esposito I, Quietzsch D, Clemens MR, Kettner E, Laubender RP, Jung A, Kirchner T, Boeck S, Heinemann V (2017). Extended RAS analysis and correlation with overall survival in advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 116 (11): 1462-1469 DOI: 10.1038/bjc.2017.115.
3. Ormanns S*, **Haas M***, Baechmann S, Altendorf-Hofmann A, Remold A, Quietzsch D, Clemens MR, Bentz M, Geissler M, Lambertz H, Kruger S, Kirchner T, Heinemann V, Boeck S (2016). Impact of SPARC expression on outcome in patients with advanced pancreatic cancer not receiving nab-paclitaxel: a pooled analysis from prospective clinical and translational trials. Br J Cancer 115 (12):1520-1529 DOI: 10.1038/bjc.2016.355.
*these two authors contributed equally
4. Kaiser F, Sohm M, Illig D, Vehling-Kaiser U, **Haas M** (2016). Four years of specialized outpatient palliative care in a rural area: Cooperation and acceptability from general practitioners' view. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 59 (7): 916-920 DOI: 10.1007/s00103-016-2363-2.

5. Kruger S, Boeck S, Heinemann V, Laubender RP, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt D, Kettner E, Märten A, Winkelmann C, Klein S, Kojouharoff G, Gauler TC, Fischer von Weikersthal L, Clemens MR, Geissler M, Greten TF, Hegewisch-Becker S, Modest DP, Stintzing S, **Haas M** (2015). Impact of hand-foot skin reaction on treatment outcome in patients receiving capecitabine plus erlotinib for advanced pancreatic cancer: a subgroup analysis from AIO-PK0104. Acta Oncol **54** (7): 993-1000 DOI: 10.3109/0284186X.2015.1034877.
6. **Haas M**, Kern C, Kruger S, Michl M, Modest DP, Giessen C, Schulz C, von Einem JC, Ormanns S, Laubender RP, Holdenrieder S, Heinemann V, Boeck S (2015). Assessing novel prognostic serum biomarkers in advanced pancreatic cancer: the role of CYFRA 21-1, serum amyloid A, haptoglobin, and 25-OH vitamin D3. Tumour Biol **36** (4): 2631-2640 DOI: 10.1007/s13277-014-2885-x.
7. **Haas M**, Heinemann V, Kullmann F, Laubender RP, Klose C, Bruns CJ, Holdenrieder S, Modest DP, Schulz C, Boeck S (2013). Prognostic value of CA 19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results from a multicenter, pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy. J Cancer Res Clin Oncol **139** (4): 681-689 DOI: 10.1007/s00432-012-1371-3.
8. **Haas M**, Laubender RP, Klose C, Schulz C, Mansmann U, Boeck S, Heinemann V (2012). External validation of two prognostic indices for patients with advanced pancreatic cancer treated with first-line therapy. Pancreas **41** (5): 738-744 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31823bcc7b.
9. **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 DOI: 10.1007/s13277-010-0044-6.

II. Originalarbeiten als Koautor

1. Guenther M, Veninga V, Kumbrink J, **Haas M**, Westphalen CB, Kruger S, Heinemann V, Kirchner T, Boeck S, Jung A, Ormanns S (2018). POLE gene hotspot mutations in advanced pancreatic cancer. J Cancer Res Clin Oncol 144 (11): 2161-2166 DOI: 10.1007/s00432-018-2746-x.
2. Ormanns S, **Haas M**, Remold A, Kruger S, Holdenrieder S, Kirchner T, Heinemann V, Boeck S (2017). The Impact of SMAD4 Loss on Outcome in Patients with Advanced Pancreatic Cancer Treated with Systemic Chemotherapy. Int J Mol Sci 18(5). pii: E1094 DOI: 10.3390/ijms18051094.
3. Kruger S, Legenstein ML, Rösgen V, **Haas M**, Modest DP, Westphalen CB, Ormanns S, Kirchner T, Heinemann V, Holdenrieder S, Boeck S (2017). Serum levels of soluble programmed death protein 1 (sPD-1) and soluble programmed death ligand 1 (sPD-L1) in advanced pancreatic cancer. Oncoimmunology 6 (5): e1310358 DOI: 10.1080/2162402X.2017.1310358.
4. Kruger S, **Haas M**, Burkl C, Goehring P, Kleespies A, Roeder F, Gallmeier E, Ormanns S, Westphalen CB, Heinemann V, Rank A, Boeck S (2017). Incidence, outcome and risk stratification tools for venous thromboembolism in advanced pancreatic cancer - A retrospective cohort study. Thromb Res 157: 9-15 DOI: 10.1016/j.thromres.2017.06.021.
5. Van Laethem JL, Riess H, Jassem J, **Haas M**, Martens UM, Weekes C, Peeters M, Ross P, Bridgewater J, Melichar B, Cascinu S, Saramak P, Michl P, Van Brummelen D, Zaniboni A, Schmiegel W, Dueland S, Giurescu M, Garosi VL, Roth K, Schulz A, Seidel H, Rajagopalan P, Teufel M, Childs BH (2017). Phase I/II Study of Refametinib (BAY 86-9766) in Combination with Gemcitabine in Advanced Pancreatic cancer. Target Oncol 12: 97-109 DOI: 10.1007/s11523-016-0469-y.

6. Kruger S, **Haas M**, Burger PJ, Ormanns S, Modest DP, Westphalen CB, Kleespies A, Angele MK, Hartwig W, Bruns CJ, Kirchner T, Werner J, Heinemann V, Boeck S (2016). Acinar cell carcinoma of the pancreas: a rare disease with different diagnostic and therapeutic implications than ductal adenocarcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 142: 2585-2591 DOI: 10.1007/s00432-016-2264-7.
7. Kruger S, **Haas M**, Burger PJ, Ormanns S, Modest DP, Westphalen CB, Michl M, Kleespies A, Angele MK, Hartwig W, Bruns CJ, Niyazi M, Roeder F, Kirchner T, Werner J, Heinemann V, Boeck S (2016). Isolated pulmonary metastases define a favorable subgroup in metastatic pancreatic cancer. Pancreatology 16 (4): 593-598 DOI: 10.1016/j.pan.2016.03.016
8. Zoellner AK, Fritsch S, Prevalsek D, Engel N, Hubmann M, Reibke R, Rieger CT, Hellmuth JC, **Haas M**, Mumm F, Herold T, Ledderose G, Hiddemann W, Dreyling M, Hausmann A, Tischer J (2015). Sequential therapy combining clofarabine and T-cell-replete HLA-haploidentical haematopoietic SCT is feasible and shows efficacy in the treatment of refractory or relapsed aggressive lymphoma. Bone Marrow Transplant 50 (5): 679-684 DOI: 10.1038/bmt.2014.328.
9. Ormanns S, Siveke JT, Heinemann V, **Haas M**, Sipos B, Schlitter AM, Esposito I, Jung A, Laubender RP, Kruger S, Vehling-Kaiser U, Winkelmann C, Fischer von Weikersthal L, Clemens MR, Gauler TC, Märten A, Geissler M, Greten TF, Kirchner T, Boeck S (2014). pERK, pAKT and p53 as tissue biomarkers in erlotinib-treated patients with advanced pancreatic cancer: a translational subgroup analysis from AIO-PK0104. BMC Cancer;14:624 DOI: 10.1186/1471-2407-14-624.
10. Ormanns S, Assmann G, Reu S, Gallmeier E, Bader DC, Kleespies A, **Haas M**, Kruger S, Heinemann V, Kirchner T, Boeck S (2014). ALK expression is absent in pancreatic ductal adenocarcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 140 (9):1625-1628 DOI: 10.1007/s00432-014-1774-4.

11. Ormanns S, Heinemann V, Raponi M, Isaacson J, Laubender RP, **Haas M**, Kruger S, Kleespies A, Mann E, Bartosiewicz M, Kirchner T, Boeck S (2014). Human equilibrative nucleoside transporter 1 is not predictive for gemcitabine efficacy in advanced pancreatic cancer: translational results from the AIO-PK0104 phase III study with the clone SP120 rabbit antibody. Eur J Cancer 50 (11): 1891-1899 DOI: [10.1016/j.ejca.2014.04.023](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.04.023).
12. von Einem JC, Heinemann V, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, Decker T, Klein S, Held S, Jung A, Kirchner T, **Haas M**, Holch J, Michl M, Aubele P, Boeck S, Schulz C, Giessen C, Stintzing S, Modest DP (2014). Left-sided primary tumors are associated with favorable prognosis in patients with KRAS codon 12/13 wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus chemotherapy: an analysis of the AIO KRK-0104 trial. J Cancer Res Clin Oncol 140 (9): 1607-1614 DOI: [10.1007/s00432-014-1678-3](https://doi.org/10.1007/s00432-014-1678-3).
13. Michl M, Haug AR, Jakobs TF, Paprottka P, Hoffmann RT, Bartenstein P, Boeck S, **Haas M**, Laubender RP, Heinemann V (2014). Radioembolization with Yttrium-90 microspheres (SIRT) in pancreatic cancer patients with liver metastases: efficacy, safety and prognostic factors. Oncology 86 (1): 24-32 DOI: [10.1159/000355821](https://doi.org/10.1159/000355821).
14. Stintzing S, Fischhaber D, Mook C, Modest DP, Giessen C, Schulz C, **Haas M**, Boeck S, Michl M, Stemmler J, Laubender RP, Heinemann V (2013) Clinical relevance and utility of cetuximab-related changes in magnesium and calcium serum levels. Anticancer drugs 24 (9): 969-974 DOI: [10.1097/CAD.0b013e32836411bc](https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e32836411bc).
15. Wittwer C, Boeck S, Heinemann V, **Haas M**, Stieber P, Nagel D, Holdenrieder S (2013). Circulating nucleosomes and immunogenic cell death markers HMGB1, sRAGE and DNase in patients with advanced pancreatic cancer undergoing chemotherapy. Int J Cancer 133 (11): 2619-2630 DOI: [10.1002/ijc.28294](https://doi.org/10.1002/ijc.28294).

16. Giessen C, Laubender RP, Fischer von Weikersthal L, Schalhorn A, Modest DP, Stintzing S, **Haas M**, Mansmann UR, Heinemann V (2013). Early tumor shrinkage in metastatic colorectal cancer: retrospective analysis from an irinotecan-based randomized first-line trial. Cancer Sci 104 (6): 718-724 DOI: 10.1111/cas.12148.
17. Boeck S, Wittwer C, Heinemann V, **Haas M**, Kern C, Stieber P, Nagel D, Holdenrieder S (2013). Cytokeratin 19-fragments (CYFRA 21-1) as a novel serum biomarker for response and survival in patients with advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 108 (8): 1684-1694 DOI: 10.1038/bjc.2013.158.
18. Modest DP, Laubender RP, Stintzing S, Giessen C, Schulz C, **Haas M**, Mansmann U, Heinemann V (2013). Early tumour shrinkage in patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line treatment with cetuximab combined with CAPIRI or CAPOX: An analysis of the German AIO KRK 0104 trial. Acta Oncol 52 (5): 956-962 DOI: 10.3109/0284186X.2012.752580.
19. Boeck S, Jung A, Laubender RP, Neumann J, Egg R, Goritschan C, Ormanns S, **Haas M**, Modest DP, Kirchner T, Heinemann V (2013). KRAS mutation status is not predictive for objective response to anti-EGFR treatment with erlotinib in patients with advanced pancreatic cancer. J Gastroenterol 48 (4): 544-548 DOI: 10.1007/s00535-013-0767-4.
20. Zeiss K, Parhofer KG, Heinemann V, **Haas M**, Laubender RP, Holdenrieder S, Schulz C, Boeck S (2012). Glucose and lipid metabolism in patients with advanced pancreatic cancer receiving palliative chemotherapy. Anticancer Res 33 (1): 287-292.
21. Wittwer C, Boeck S, Heinemann V, **Haas M**, Stieber P, Nagel D, Holdenrieder S (2012). Soluble receptor of advanced glycation end products (sRAGE) indicates response to chemotherapy in pancreatic cancer patients. In J Clin Pharmacol Ther 51 (1): 67-69 DOI: [10.5414/cpp51067](https://doi.org/10.5414/cpp51067).

22. Modest DP, Jung A, Moosmann N, Laubender RP, Giessen C, Schulz C, **Haas M**, Neumann J, Boeck S, Kirchner T, Heinemann V, Stintzing S (2012). The influence of KRAS and BRAF mutations on the efficacy of cetuximab-based first-line therapy of metastatic colorectal cancer: An analysis of the AIO KRK-0104-trial. Int J Cancer 131 (4): 980-986 DOI: 10.1002/ijc.26467.
23. Modest DP, Stintzing S, Laubender RP, Neumann J, Jung A, Giessen C, **Haas M**, Aubele P, Schulz C, Boeck S, Stemmler HJ, Kirchner T, Heinemann V (2011). Clinical characterization of patients with metastatic colorectal cancer depending on the KRAS status. Anticancer drugs 22 (9): 913-918 DOI: 10.1097/CAD.0b013e3283493160.
24. 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 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2205.
25. 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 DOI: 10.1159/000127413.

III. Übersichtsartikel/Reviews als Koautor

1. Westphalen CB, Kruger S, **Haas M**, Heinemann V, Boeck S (2016). Safety of palliative chemotherapy in advanced pancreatic cancer. Expert Opin Drug Saf 15 (7): 947-954 DOI: 10.1080/14740338.2016.1177510.
2. Kruger S, **Haas M**, Ormanns S, Bächmann S, Siveke JT, Kirchner T, Heinemann V, Boeck S (2014). Translational research in pancreatic ductal adenocarcinoma: current evidence and future concepts. World J Gastroenterol 20 (31): 10769-10777 DOI: 10.3748/wjg.v20.i31.10769.
3. Boeck S, **Haas M**, Ormanns S, Kruger S, Siveke JT, Heinemann V (2014). Neoadjuvant chemotherapy in pancreatic cancer: innovative, but still difficult. Br J Cancer 111 (8):1675-1676 DOI: 10.1038/bjc.2014.60.
4. Boeck S, Ormanns S, **Haas M**, Bächmann S, Laubender RP, Siveke JT, Jung A, Kirchner T, Heinemann V (2014). Translational research in pancreatic cancer: KRAS and beyond. Pancreas 43 (1): 150-152 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31829629f6.
5. Heinemann V, **Haas M**, Boeck S (2013). Neoadjuvant treatment of borderline resectable and non-resectable pancreatic cancer. Ann Oncol 24 (10): 2484-2492 DOI: 10.1093/annonc/mdt239.
6. Heinemann V, **Haas M**, Boeck S (2012). Systemic treatment of advanced pancreatic cancer. Cancer Treat Rev 38 (7): 843-853 DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.12.004.

IV. Kasuistiken/Case Reports als Koautor

1. Baechmann S, Ormanns S, **Haas M**, Kruger S, Remold A, Modest DP, Kirchner T, Jung A, Werner J, Heinemann V, Boeck S (2017). Switch in KRAS mutational status during an unusual course of disease in a patient with advanced pancreatic adenocarcinoma: implications for translational research. BMC Cancer 17 (1): 374 DOI [10.1186/s12885-017-3376-4](https://doi.org/10.1186/s12885-017-3376-4).
2. Boeck S, **Haas M**, Kruger S, Heinemann V (2014). Long-term progression-free survival in a metastatic pancreatic cancer patient treated with first-line nab-paclitaxel and gemcitabine. In Vivo 28 (6): 1189-1192.
3. S, Angele MK, Reu S, Sotlar K, Graser A, **Haas M**, Albertsmeier M, Stemmler HJ, Heinemann V, Lindner LH, Boeck S (2014). Complete pathological response to neoadjuvant pemetrexed/cisplatin in combination with regional hyperthermia in a patient with sarcomatoid peritoneal mesothelioma. Anticancer drugs 25 (7): 854-856 DOI: 10.1097/CAD.000000000000106.