

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

Tumorbiologie und Immunevasion des Pankreaskarzinoms:  
Translationale Forschungsergebnisse unter Berücksichtigung besonderer  
Patientensubgruppen

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

vorgelegt von  
Dr. med. Stephan Florian Kruger  
aus Ludwigsburg  
2020

# 1 Inhaltsverzeichnis

1	INHALTSVERZEICHNIS .....	II
2	HINTERGRUND UND RATIONALE .....	1
3	ERGEBNISSE .....	3
3.1	Klinische Parameter zur Einschätzung der Tumorbiologie des Pankreaskarzinoms .....	3
3.1.1	Hand-Fuß-Syndrom als Indikator für ein Ansprechen auf eine Therapie mit Capecitabin.....	3
3.1.2	Einfluss der Zeit bis zur Therapieeinleitung auf die Prognose .....	5
3.2	Prophylaxe und Management von thromboembolischen Ereignissen in Patienten mit Pankreaskarzinom .....	9
3.3	Seltene Patientensubgruppen und deren Bedeutung für das Verständnis der Tumorbiologie des Pankreaskarzinoms .....	10
3.3.1	Azinuszellkarzinom - eine besondere histologische Subgruppe .....	10
3.3.2	Patienten mit isolierten Lungenmetastasen eines Pankreaskarzinoms – eine besondere klinische Subgruppe .....	12
3.4	Blutbasierte Biomarker zur Abschätzung der Tumorbiologie des Pankreaskarzinoms .....	14
3.4.1	Lösliche Formen von Programmed death receptor 1 und Programmed death receptor ligand 1 .....	14
3.4.2	Zirkulierende Tumor-DNA.....	16
4	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK .....	19
5	VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN .....	22
6	VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN.....	22
7	LITERATURVERZEICHNIS .....	23
8	DANKSAGUNG .....	32
9	EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG .....	33
10	PUBLIKATIONSVERZEICHNIS.....	34

## 2 Hintergrund und Rationale

Im gerade angebrochenen Jahrzehnt ist sowohl in den USA als auch in Deutschland mit einer deutlichen Zunahme der Todesfälle durch ein duktales Adenokarzinom des Pankreas zu rechnen (1, 2). Sollten die aktuellen epidemiologischen Projektionen zutreffen würde das Pankreaskarzinom im Jahr 2030 in Deutschland die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache darstellen. Diese Entwicklung ist durch die steigende Inzidenz bei einer unverändert hohen Mortalitätsrate zu erklären. Während sich die Fünfjahres-Überlebensraten anderer Tumorerkrankungen in den letzten 40 Jahren deutlich verbessert haben, lässt sich im selben Zeitraum für das Pankreaskarzinom lediglich eine geringe Verbesserung des Fünfjahres-Überlebens von 2,5% auf 8,5% feststellen (3).

Einer der Hauptgründe für diese nur moderate Prognoseverbesserung ist das Fehlen von zielgerichteten Therapien. Für die meisten anderen Tumorentitäten sind mittlerweile Medikamente verfügbar welche direkt an bestimmten Treibermutationen oder immunologischen Zielstrukturen angreifen. Trotz intensiver Forschungsanstrengungen ist es bislang nicht gelungen ähnliche Therapiekonzepte für Pankreaskarzinompatienten zu entwickeln.

Die Arbeitsgruppe von Herrn Professor Böck und Herrn Professor Heinemann führt seit mehr als 20 Jahren klinische Phase I-III Studien und translationale Analysen zur Therapieoptimierung des Pankreaskarzinoms durch. Dadurch hat unsere Arbeitsgruppe Zugriff auf eine Vielzahl von klinischen Daten sowie Gewebe- und Blutproben von Patienten mit Pankreaskarzinom.

Diese Daten und Proben wurden für das aktuelle Habilitationsprojekt verwendet um ein besseres Verständnis der Tumorbilogie des Pankreaskarzinoms zu erhalten. In der vorliegenden, kumulativen Habilitationsschrift werden Arbeiten zusammengefasst die sich mit den folgenden Themen beschäftigt haben: Hand-Fuß-Syndrom als Indikator für ein Ansprechen auf eine Therapie mit Capecitabin;

Prognostische Bedeutung der Zeit bis zur Therapieeinleitung beim metastasierten Pankreaskarzinom; Prophylaxe und Management von thromboembolischen Ereignissen; seltene Patientensubgruppen und deren Bedeutung für das Verständnis der Tumorbiologie sowie neue Biomarker für Prognose und Therapieansprechen (zirkulierende Tumor-DNA, lösliche Formen von *Programmed death receptor 1* und *Programmed death receptor ligand 1*).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Klinische Parameter zur Einschätzung der Tumorbiologie des Pankreaskarzinoms

#### 3.1.1 Hand-Fuß-Syndrom als Indikator für ein Ansprechen auf eine Therapie mit Capecitabin

Als orales „Prodrug“ wird Capecitabin durch enzymatische Prozesse in der Leber und im Tumorgewebe in 5-Fluorouracil umgewandelt (4). Es wird bei verschiedenen Tumorerkrankungen als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren Zytostatika angewendet. Für Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom konnten mehrere klinische Studien einen Trend für ein besseres Gesamtüberleben unter einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Capecitabin - verglichen mit einer Gemcitabin Monotherapie - zeigen (5-7). In einer Metaanalyse dieser Studien ergab sich eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die Kombination von Gemcitabin und Capecitabin (8). Eine typische Nebenwirkung von Capecitabin ist ein Hand-Fuß-Syndrom (HFS). Bei Patienten mit kolorektalem Karzinom oder Mammakarzinom konnte im Vorfeld bereits gezeigt werden, dass die Entwicklung eines HFS prädiktiv für ein Therapieansprechen ist.

Um zu untersuchen ob ein HFS auch bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom prädiktiv für ein Therapieansprechen ist, analysierten wir klinische Daten aus einer multizentrischen, prospektiven Phase III Studie (AIO-PK0104). In der AIO-PK0104 Studie wurde die optimale Therapiesequenz einer Therapie mit Erlotinib in Kombination mit Gemcitabin oder Capecitabin untersucht (Abbildung 1).

Abbildung aufgrund von Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz 9; *Figure 1*.

**Abbildung 1:** Studiendesign der AIO-PK0104-Studie [Abbildung aus (9)].

Für 255 der 281 Patienten in der AIO-PK0104 Studie waren Daten zum Auftreten eines HFS vorhanden. Ein HFS in Studienarm A (Capecitabin plus Erlotinib) war in 38% aller Fälle zu beobachten ( $n = 47$ ). Die Mehrzahl der Patienten entwickelten ein HFS bis zum Abschluss des dritten Therapiezyklus ( $n = 36$ , 77%). Patienten welche ein HFS entwickelten, hatten hierbei eine deutlich bessere Prognose als Patienten welche im Studienverlauf kein HFS entwickelten. Um herauszufinden ob ein HFS einen prädiktiven Charakter für ein Therapieansprechen besitzt, oder ob ein HFS lediglich Ausdruck einer längeren Zeit unter Therapie darstellt führten wir eine *Landmark*-Analyse durch. In dieser Analyse wurden nur Patienten berücksichtigt welche Capecitabin über einen definierten Mindestzeitraum eingenommen hatten. Auch unter Verwendung der *Landmark*-Analyse blieb der Zusammenhang zwischen HFS und Prognose erhalten (medianes Gesamtüberleben 10,4 versus 5,9 Monate für Patienten mit beziehungsweise ohne HFS im Behandlungsverlauf).

Ein HFS könnte also auch für Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom einen prädiktiven Biomarker für ein Ansprechen auf eine Therapie mit Capecitabin darstellen. In der Routineversorgung von Patienten mit Pankreaskarzinom wird Capecitabin aktuell nur in Ausnahmefällen verwendet. Capecitabin bleibt aber als Kombinationspartner für innovative Behandlungskonzepte eine interessante

Substanz und wird aktuell in verschiedenen klinischen Studien zur Therapie des Pankreaskarzinoms eingesetzt (zum Beispiel *ClinicalTrials.gov Identifier* NCT02451553 und NCT03376659). Das HFS sollte in diesen Studien prospektiv erfasst werden um die Bedeutung als prospektiven Biomarker endgültig zu bestätigen und mögliche klinische Anwendungsmöglichkeiten aufzuzeigen.

### **3.1.2 Einfluss der Zeit bis zur Therapieeinleitung auf die Prognose**

Für einige Tumorerkrankungen wie das Mammakarzinom, das kolorektale Karzinom oder das Melanom konnte gezeigt werden, dass ein verlängertes Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und Therapieeinleitung mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist (10). Für Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom geht eine Verzögerung der operativen Resektion ebenfalls mit einer schlechteren Prognose einher (11). Der Zusammenhang zwischen Zeit bis zur Therapieeinleitung und Prognose für Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom wurde bislang nur in wenigen Studien untersucht. Die bisher veröffentlichten Studien weisen zudem entscheidende Limitationen auf (12): unter anderem wurde in keiner der bisherigen Studien Rücksicht auf mögliche Verzerrungen durch einen möglichen *Lead time bias* oder das sogenannte *Waiting time paradox* genommen (10). Ziel unserer retrospektiven Analyse war es ein besseres Verständnis der Gründe für eine Therapieverzögerung zu erhalten und einen möglichen Zusammenhang zwischen verlängerten Zeit bis zur Therapieeinleitung und Prognose - unter Berücksichtigung potentiell verzerrender Effekte - aufzuzeigen.

In unserer prospektiv geführten Datenbank konnten wir insgesamt 297 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom identifizieren, die sich für unsere Analyse eigneten (Abbildung 2).

Abbildung aufgrund von Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz 13; *Figure 1*.

**Abbildung 2:** CONSORT Diagramm „Zeit bis zur Therapieeinleitung“ [Abbildung aus(13)].

Die Zeit bis zur Therapieeinleitung wurde von uns als Zeitraum zwischen erstem computer- oder magnetresonanztomographischem Nachweis einer Pankreasraumforderung und dem Beginn der Chemotherapie definiert. Die mediane Zeit bis zur Therapieeinleitung betrug in unserer Kohorte 29 Tage. Die häufigsten Gründe für eine verzögerte Therapieeinleitung waren die Überweisung aus einem Krankenhaus oder einer Praxis der Primär- oder Sekundärversorgung in unser Zentrum sowie die erneute Durchführung einer Biopsie zur Diagnosesicherung.

In unserer Kohorte ließ sich keine Korrelation zwischen Zeit bis zur Therapieeinleitung und Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem



Pankreaskarzinom nachweisen. Um eine Verzerrung durch einen *Lead time bias* auszuschließen verwendeten wir auch hier eine *Landmark* Analyse. Zudem analysierten wir auch die Überlebenszeiten in Patientengruppen mit sehr langem Intervall zwischen Diagnosestellung und Therapieeinleitung. Hierzu verwendeten wir die 75te und 90te Perzentile der Zeit bis zur Therapieeinleitung in unserer Kohorte (43 beziehungsweise 60 Tage). Interessanterweise war auch für diese langen Zeitintervalle keine Korrelation zwischen Zeit bis zur Therapieeinleitung und Prognose zu erkennen (*Hazard ratio* für Zeit bis zur Therapieeinleitung kleiner versus größer 43 beziehungsweise 60 Tage: 1,03 [95% Konfidenzintervall: 0,77 – 1,36; p-Wert = 0,856] beziehungsweise 1,04 [95% Konfidenzintervall: 0,69 – 1,57; p-Wert = 0,861]). Eine weitere mögliche systematische Verzerrung in Analysen welche die Zeit bis zur Therapieeinleitung mit der Prognose korrelieren kann durch das sogenannte *Waiting time paradox* entstehen (10). Dieses Paradoxon wurde erstmals in einer retrospektiven Kohortenstudie an Patientinnen mit Endometriumkarzinom beschrieben. In dieser Studie war eine verlängerte Zeit bis zur Therapieeinleitung mit einer verbesserten Prognose assoziiert (14). Eine naheliegende Erklärung für diesen Effekt ist in einer beschleunigten Therapieeinleitung bei Patienten mit stark symptomatischer Erkrankung und damit möglicherweise assoziierter hoher Tumorlast zu finden. Um eine solche Assoziation in unserer Kohorte auszuschließen führten wir eine Korrelation der individuellen Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9) Werte und der Zeit bis zur Therapieeinleitung durch. Es war keine klare Korrelation zwischen einer verlängerten Zeit bis zur Therapieeinleitung und der Höhe der individuellen CA 19-9 Werte erkennbar (Abbildung 3).

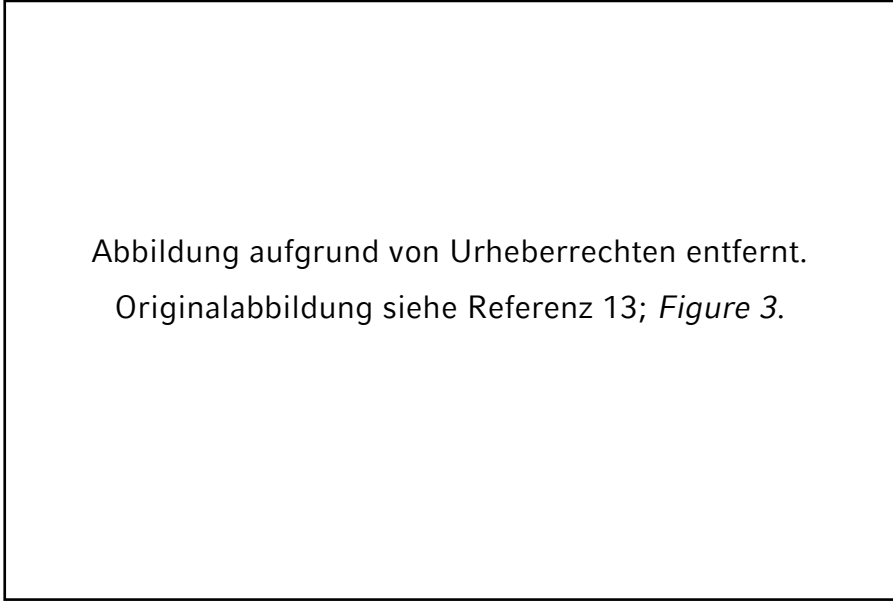


Abbildung aufgrund von Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz 13; *Figure 3*.

**Abbildung 3:** Korrelation der individuellen CA 19-9 Werte bei Therapieeinleitung mit der Zeit bis zur Therapieeinleitung [Abbildung aus (13)].

Eine klare Korrelation zwischen Zeit bis zur Therapieeinleitung und Prognose war in unserer retrospektiven Kohorten Studie also nicht erkennbar. Diese Beobachtung deckt sich mit weiteren mittlerweile publizierten Studien (15-18). Insgesamt würden wir hieraus schlussfolgern, dass kein starker Zusammenhang zwischen Prognose und Zeit bis zur Therapieeinleitung besteht. Es lässt sich jedoch nicht ausschließen, dass sich möglicherweise bei einer Analyse einer deutlich größeren Patientengruppe ein Effekt nachweisen lassen würde. Aus unserer Sicht sollte eine rasche Therapieeinleitung im klinischen Alltag daher weiterhin angestrebt werden. Unsere Daten sind jedoch beruhigend in Hinblick auf Verzögerungen die sich beispielsweise durch einen Studieneinschluss oder die Überweisung an ein tertiäres Tumorzentrum ergeben.

### 3.2 Prophylaxe und Management von thromboembolischen Ereignissen in Patienten mit Pankreaskarzinom

Thromboembolische Ereignisse stellen eine häufige Komplikation eines fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms dar (19). Es ist jedoch unklar ob Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom eine prophylaktische Antikoagulation angeboten werden sollte (20). Risikoscores zur Risikoabschätzung eines thromboembolischen Ereignisses könnten dabei helfen Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zu identifizieren welche von einer prophylaktischen Antikoagulation profitieren. Der am häufigsten verwendete Score zur Risikostratifikation thromboembolischer Ereignisse bei Tumorerkrankungen ist der Khorana *Score* (21). Für das Pankreaskarzinom existiert zudem der CONKCO *Score*. Für diesen Score wird der Allgemeinzustand an Stelle von Adipositas als Risikofaktor berücksichtigt (22). Als Laborparameter zur Abschätzung des Thromboserisikos wurde zudem eine verkürzte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) beschrieben (23). Ziel unserer Untersuchung war es die verschiedenen Werkzeuge zur Risikostratifizierung an einer Patientenkohorte mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zu vergleichen und zu validieren. Wir werteten hierzu retrospektiv Daten unserer prospektiv geführten Patientendatenbank aus. Angaben bezüglich dem Auftreten von thromboembolischen Ereignissen, Antikoagulation und Blutungsereignissen waren für insgesamt 172 Patienten in unserer Datenbank vorhanden. Vollständige Daten um den Khorana- beziehungsweise den CONKO-*Score* zu berechnen waren für jeweils 113 Patienten verfügbar. Einzeln konnten Khorana *Score*, CONKO *Score* oder eine verkürzte aPTT nur begrenzt Patienten mit erhöhtem Risiko identifizieren (Auftreten von thromboembolischen Ereignissen in 12% versus 19% aller Patienten für Khorana *intermediate* versus *high risk score*,  $p = 0,40$ ; 11% versus 19% für CONKO *intermediate* versus *high risk score*,  $p = 0,41$ ; und 8% versus 18% für eine verkürzte versus normwertige aPTT,  $p = 0,17$ ). Durch die Kombination von verkürzter aPTT *ratio* mit CONKO oder Khorana *Score* konnten Patienten mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse deutlich besser identifiziert werden (Auftreten von thromboembolischen

Ereignissen jeweils in 10% versus 30% aller Patienten für Khorana oder CONKO *intermediate score* und normaler aPTT versus Khorana oder CONKO *high risk score* und verkürzter aPTT,  $p < 0,05$ ). Die Kombination von aPTT mit CONKO und Khorana score stellt ein interessantes *Screening*-Werkzeug dar um Patienten mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom und hohem Risiko für ein thromboembolisches Ereignis zu identifizieren.

### **3.3 Seltene Patientensubgruppen und deren Bedeutung für das Verständnis der Tumorbilogie des Pankreaskarzinoms**

#### **3.3.1 Azinuszellkarzinom - eine besondere histologische Subgruppe**

Das Azinuszellkarzinom des Pankreas stellt einen sehr seltenen histologischen Subtyp dar. Es macht weniger als 1% aller nicht-endokrinen Neoplasien des Pankreas aus (24). Die Prognose von Patienten mit einem resektablen Azinuszellkarzinom des Pankreas ist deutlich günstiger als die Prognose von Patienten mit einem Adenokarzinom des Pankreas. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung existieren nur wenige Daten bezüglich wirksamer Chemotherapien in der Behandlung fortgeschrittener Tumorerkrankungen (25). Für das Adenokarzinom des Pankreas ist die Bestimmung von CA 19-9 im peripheren Blut als Tumormarker zur Abschätzung von Prognose und Therapieansprechen etabliert (26, 27). Für das Azinuszellkarzinom fehlen etablierte Tumormarker (28). Wir haben retrospektiv die Behandlungsdaten von allen Patienten mit einem Azinuszellkarzinom erhoben welche von 2000 bis 2015 an unserem Zentrum behandelt worden waren.

Für diesen Zeitraum konnten wir 15 Patienten identifizieren, welche mit der Diagnose eines Azinuszellkarzinoms an unserem Zentrum diagnostiziert oder behandelt worden waren. Auffällig war, dass 12 der 15 Patienten männlich waren. Das mediane Alter bei Diagnosestellung betrug 58 Jahre. Bei der Mehrzahl der Patienten bestand zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine metastasierte Erkrankung ( $n = 9$ ). Eine Resektion des Tumors war in den verbleibenden sechs Fällen möglich. Das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit einem metastasierten

Azinuszellkarzinom betrug 25,4 Monate. Das mediane Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit resektablem Tumor betrug 77,9 Monate. Partielle Remissionen oder längeranhaltende Krankheitsstabilisierungen wurden für Patienten mit fortgeschrittenem Azinuszellkarzinom beobachtet welche mit 5-FU- oder Oxaliplatin-haltigen Schemata behandelt worden waren. Erhöhte Werte von Carcinoembryonalem Antigen (CEA), CA 19-9 oder Lipase waren in 4, 3 beziehungsweise 7 von 12 Patienten mit fortgeschrittenem Azinuszellkarzinom nachweisbar. In fünf Patienten mit fortgeschrittenem Azinuszellkarzinom waren serielle Bestimmungen des Lipase-Wertes verfügbar. Diese korrelierten mit dem Behandlungsverlauf der Patienten (siehe repräsentatives Beispiel in Abbildung 4).

Abbildung aufgrund von Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz 29; *Figure 1*.

**Abbildung 4:** Verlauf der Serumlipase-Werte eines Patienten mit Azinuszellkarzinom des Pankreas [Abbildung aus (29)].

Unsere Daten bestätigen einige der klinischen Beobachtungen aus kleineren Fallberichten und Fallserien: Patienten mit einem Azinuszellkarzinom des Pankreas sind im Durchschnitt relativ jung, die Diagnose wird häufiger bei Männern gestellt. Zudem scheint die Prognose insgesamt besser als bei Patienten mit einem Adenokarzinom des Pankreas zu sein. Dies gilt insbesondere für Patienten welche

mit 5-FU- oder Oxaliplatin-haltigen Kombinationstherapien behandelt wurden (28, 30-32).

### **3.3.2 Patienten mit isolierten Lungenmetastasen eines Pankreaskarzinoms – eine besondere klinische Subgruppe**

Bei über 80% aller Patienten mit einem metastasierten Pankreaskarzinom treten Metastasen als erstes in der Leber auf. Das isolierte Auftreten von Lungenmetastasen kommt bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom nur selten vor (33). Für uns stellte sich die Frage nach der Prognose und dem klinischen Verlauf dieser besonderen Patientengruppe. Wir analysierten daher die Daten von 40 Patienten mit isolierten Lungenmetastasen, welche sich zwischen 2002 und 2015 an unserem Zentrum vorgestellt hatten. Das mediane Gesamtüberleben in der gesamten Kohorte betrug 25,5 Monate und war somit deutlich länger als aus dem historischen Vergleich zu erwarten. Als prognostisch besonders günstig zeigte sich eine geringe Anzahl von pulmonalen Metastasen sowie eine unilaterale Lokalisation der Metastasen, wobei die Größe der pulmonalen Metastasen weniger wichtig zu sein scheint (Medianes Gesamtüberleben für  $\leq 10$  versus  $> 10$  Lungenmetastasen, unilateral versus bilateral und  $\leq 5$  mm versus  $> 5$  mm: 31,3 versus 18,7 Monate  $p = 0,003$ ; 31,3 versus 21,8 Monate  $p = 0,03$ ; und 24,6 versus 25,5 Monate  $p = 0,97$ ; siehe auch Abbildung 5).

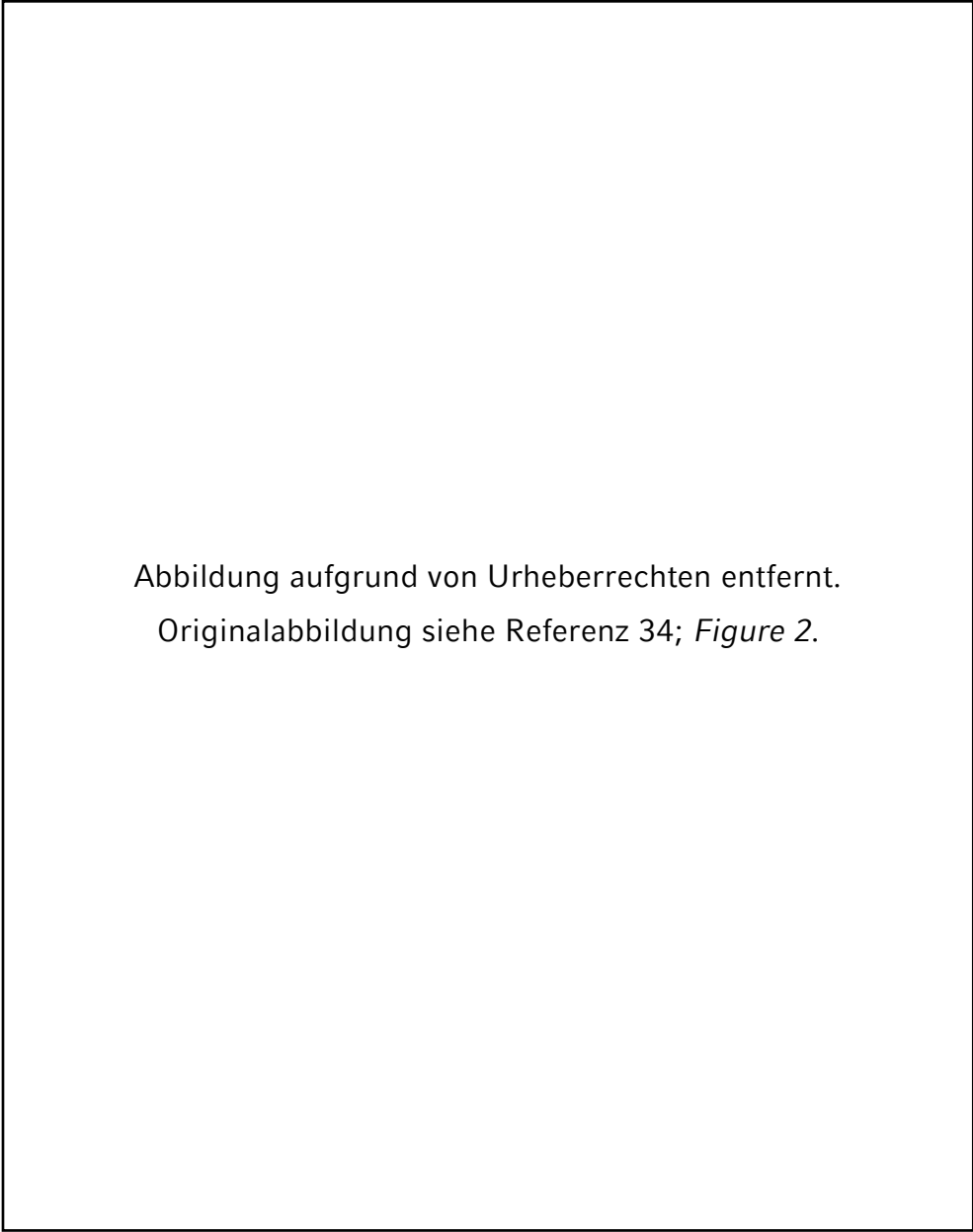


Abbildung aufgrund von Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz 34; *Figure 2*.

**Abbildung 5:** Gesamtüberleben von Patienten mit isolierten Lungenmetastasen abhängig von der Anzahl der Metastasen ( $< 10$  versus  $\geq 10$ , A) und Größe ( $< 5$  versus  $\geq 5$ mm, B) [Abbildung aus (34)].

Zusammen mit einigen weiteren unizentrischen Untersuchungen unterstützen unsere Ergebnisse die Hypothese, dass Patienten mit einer isolierten Lungenmetastasierung eine besondere klinische Subgruppe darstellen (35-37). Einer aktuellen Untersuchung zufolge könnten Patienten mit einer isolierten Lungenmetastasierung in bestimmten Fällen auch von einer Metastasenresektion

profitieren (38). In unserer Kohorte war eine besondere günstige Prognose für eine unilaterale Lokalisation der Lungenmetastasen und eine begrenzte Anzahl an Lungenmetastasen zu beobachten. Dies könnte zukünftig in die Entscheidungsfindung für- oder gegen eine Resektion von Lungenmetastasen einbezogen werden. Aktuell arbeiten wir an einer multizentrischen Bestätigung unserer klinischen Daten. Hierzu haben wir an insgesamt sieben universitären Zentren der Arbeitsgemeinschaft für internistische Onkologie (AIO) Daten zu Patienten mit isolierten Lungenmetastasen erhoben; dieses Projekt läuft in der Arbeitsgruppe der „*Young Medical Oncologists*“ der AIO (AIO-YMO-PAK-0515). Mittels Genexpressionsanalysen und immunhistochemischen Färbungen an Tumormaterial wollen wir hierbei mögliche tumorbiologische Determinanten einer isolierten Lungenmetastasierung identifizieren.

### **3.4 Blutbasierte Biomarker zur Abschätzung der Tumorbiologie des Pankreaskarzinoms**

#### **3.4.1 Lösliche Formen von Programmed death receptor 1 und Programmed death receptor ligand 1**

Bislang ist es nicht gelungen wirksame immuntherapeutische Therapiekonzepte für Patienten mit Pankreaskarzinom zu entwickeln (39). Für andere Tumorentitäten konnte durch die Entwicklung von sogenannten *Checkpoint*-Inhibitoren zum Teil deutliche Verbesserungen in der Therapie von fortgeschrittenen Tumorerkrankungen erzielt werden. Angriffspunkt von *Checkpoint*-Inhibitoren sind inhibitorische Signalwege welche in der *Priming*-Phase (*Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4* [CTLA-4]) oder der Effektor-Phase (*Programmed cell death protein ligand 1* [PD-L1]) der T-Zellantwort eine wichtige Rolle spielen (39).

Für Patienten mit Pankreaskarzinom konnte gezeigt werden, dass eine hohe Expression von PD-L1 im Tumor eine ungünstige Prognose anzeigt (40). In klinischen Studien konnte jedoch kein Effekt einer Behandlung mit PD-1 oder PD-L1 Inhibitoren an Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom gezeigt



werden (41). Für verschiedene andere Tumorerkrankungen wurde beschrieben, dass im peripheren Blut von Patienten mehr lösliches PD-L1 (sPD-L1) vorhanden ist als im Blut von gesunden Spendern. Zudem zeigen höhere Werte von sPD-L1 im Blut von Patienten mit Nierenzellkarzinom oder hepatozellulärem Karzinom ein verkürztes Gesamtüberleben an (42, 43). In unserer Studie analysierten wir daher erstmalig sPD-L1 im Blut von Patienten mit Pankreaskarzinom. Zudem bestimmten wir lösliches PD-1 (sPD-1) im peripheren Blut sowie PD-L1 Expression und T-Zellinfiltrat im Tumor (44). Erstaunlicherweise zeigte sich in unserer Kohorte von 41 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom kein Zusammenhang zwischen der Prognose und der Menge von sPD-1 oder sPD-L1 im Serum (Tabelle 1).

Tabelle aufgrund von Urheberrechten entfernt.  
Originaltabelle siehe Referenz 44; *Table 1*.

**Tabelle 1:** Prognostische Relevanz von sPD-1 und sPD-L1 (44).

*Abkürzungen:* CA 19-9: carbohydrate antigen 19-9; CEA: carcinoembryonic antigen; CI: confidence interval; CRP: C-reactive protein; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HR: hazard ratio; sPD-1: soluble programmed death protein 1; sPD-L1: soluble programmed death-ligand 1; CRP, sPD-1 and sPD-L1 wurden als kontinuierliche Variablen analysiert.

Bislang ist wenig über die Herkunft sowie die Regulation von sPD-1 und sPD-L1 im Blut von Tumorpatienten bekannt. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich eine deutliche Korrelation der Höhe von sPD-1 und sPD-L1 (Korrelationskoeffizient = 0,341; 95% Konfidenzintervall: 0,037 – 0,587;  $p = 0,029$ ) Bisher wurde angenommen, dass sPD-L1 möglicherweise im Tumor selbst freigesetzt wird und eine Rolle in der Immunevasion maligner Tumoren spielt (43). In unserem Patientenkollektiv zeigte sich jedoch keine Korrelation von PD-L1 Expression im Tumor und sPD-1 oder sPD-L1 im Serum. Auffällig war in unserer Kohorte ein deutlicher Zusammenhang zwischen sPD-1 und sPD-L1 im Serum und der Höhe des C-reaktiven Proteins (CRP). Zudem waren im Serum von Patienten mit einer starken T-Zellinfiltration deutlich erhöhte sPD-L1 Werte messbar.

Unsere Daten legen gemeinsame regulatorische Mechanismen und möglicherweise auch eine gemeinsame Herkunft von sPD-1 und sPD-L1 nahe. Zudem scheinen sPD-1 und sPD-L1 Marker einer systemischen Inflammation in Pankreaskarzinompatienten zu sein. Die kleine Fallzahl in unserer Patientenkohorte schließt eine definitive Aussage hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit von sPD-1 und sPD-L1 noch aus. Hier bleiben weitere Untersuchungen abzuwarten.

### 3.4.2 Zirkulierende Tumor-DNA

Verschiedene Studien konnte eine Korrelation zwischen der Menge an zirkulierende Tumor DNA (ctDNA) im peripheren Blut von Patienten mit Pankreaskarzinom und Prognose zeigen (45, 46). Unklar war jedoch, ob sich die wiederholte Messung von ctDNA auch zur Verlaufsbeurteilung unter Chemotherapie eignet. Um ctDNA nachzuweisen werden tumorspezifische Mutationen als Marker genutzt. Punktmutationen im *Kirsten RAt Sarcoma virus* (KRAS) Proto-Onkogen lassen sich in Tumorgewebe von Patienten mit Pankreaskarzinom mit einer Häufigkeit von bis zu 95% nachweisen (47). Wir verwendeten das sogenannte BEAMing (*Beads, Emulsion, Amplification,*

*Magnetics*) - Verfahren um aktivierende Punktmutationen im KRAS-Gen in zellfreier DNA in Plasmaproben von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom nachzuweisen (im Folgenden als <sup>mut</sup>KRAS ctDNA bezeichnet).

Insgesamt sammelten wir prospektiv 284 Plasmaproben von 54 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom. Die Blutproben wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, während der Chemotherapie und zum Zeitpunkt der *Staging*-Untersuchung abgenommen. Tumorgewebe um den KRAS-Status im Tumor zu bestimmen war von 39 Patienten vorhanden. In der Mehrzahl der Fälle war eine KRAS Mutation im Tumor nachweisbar (n=32/39, 82%). Der Nachweis von <sup>mut</sup>KRAS ctDNA zeigte eine KRAS Mutation mit einer hohen Sensitivität (n = 24/32, 75%) und Spezifität (100%) an. Die Kinetik von <sup>mut</sup>KRAS ctDNA unter Chemotherapie ist in Abbildung 6 dargestellt. Hierbei sind nur Fälle dargestellt bei denen vor Start der Chemotherapie <sup>mut</sup>KRAS ctDNA im peripheren Blut nachweisbar war. Ein fehlender Nachweis von <sup>mut</sup>KRAS ctDNA im Verlauf wurde von uns als <sup>mut</sup>KRAS ctDNA Normalisierung bezeichnet. Eine solche Normalisierung war vor allem in der Kohorte der Patienten ohne Progress zum Zeitpunkt der ersten Bildgebung unter Chemotherapie zu beobachten. Ein erneuter Anstieg der <sup>mut</sup>KRAS ctDNA im Verlauf der weiteren Chemotherapie war ein sensitiver (83%) und spezifischer (100%) Marker für einen Progress. <sup>mut</sup>KRAS ctDNA schien dabei in unserer Analyse den proteinbasierten Tumormarkern CA 19-9, Carcinoembryonales Antigen (CEA) oder Cytokeratin-Fragment 21-1 (CYFRA 21-1) überlegen zu sein (Details siehe (48)).

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die wiederholte Messung von <sup>mut</sup>KRAS ctDNA ein sensitiver und hoch spezifischer Marker zur Therapieüberwachung von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Chemotherapie ist.

Abbildung aufgrund von Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz 48; *Figure 1A* und *Figure 1B*.

**Abbildung 6:**  $mutKRAS$  ctDNA Kinetik im Therapieverlauf (48).

Kinetik für Patienten ohne - (A, Non-PD) oder mit *Progressive disease* (B, PD) zum Zeitpunkt des ersten *Stagings*. Verläufe mit Normalisierung der  $mutKRAS$  ctDNA sind in grün dargestellt (*mutKRAS ctDNA normalization*). In C ist die Anzahl an Fällen mit- oder ohne  $mutKRAS$  ctDNA-Normalisierung für Patienten mit beziehungsweise ohne Progress zum Zeitpunkt des ersten *Stagings* dargestellt.

## 4 Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende kumulative Habilitationsarbeit hatte zwei übergeordnete Ziele: mögliche Biomarker für die Prognoseabschätzung und Therapiesteuerung von Patienten mit Pankreaskarzinom unter einer palliativen Chemotherapie zu identifizieren und zu einem besseren Verständnis der Tumorbiologie des Pankreaskarzinoms beizutragen.

Als Biomarker wurden von uns einerseits klinische Parameter wie ein Hand-Fuß-Syndrom (HFS), die Zeit bis zur Therapieeinleitung, eine isolierte Lungenmetastasierung, eine Azinuszellkarzinom als besonderer histologischer Subtyp und verschiedene Risikoscores für ein thromboembolisches Ereignis analysiert. Andererseits untersuchten wir blutbasierten Marker wie lösliches PD-L1 und PD-1 (sPD-L1 und sPD-1), Serum-Lipase und zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA). Insbesondere die Ergebnisse aus unserer Kohorte von Patienten mit isolierten Lungenmetastasen und die Ergebnisse der sPD-L1-Bestimmungen sind für uns wichtige Anknüpfungspunkte für aktuell laufende Untersuchungen die zum Verständnis der komplexen Tumorbiologie des Pankreaskarzinoms beitragen sollen.

In der ersten hier dargestellten Arbeit konnten wir zeigen, dass ein HFS prädiktiv für ein Ansprechen auf eine Therapie mit Capecitabin bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom ist (9). Daten der ESPAC-4 Studie belegen die Wirksamkeit von Capecitabin als Kombinationspartner von Gemcitabin auch in der adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms (49). Aufgrund der zwischenzeitlich veröffentlichten Daten der PRODIGE 24 Studie spielt Capecitabin auch hier eine eher untergeordnete Rolle (50). Zukünftige Therapiestudien welche auf Capecitabin in der palliativen oder adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms zurückgreifen, sollten - basierend auf unseren Daten - in jedem Fall eine qualitativ hochwertige, prospektive Erfassung eines HFS enthalten.

Unsere Ergebnisse bezüglich der Zeit bis zur Therapieeinleitung bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom liefern ebenfalls wichtige Erkenntnisse für die Behandlung von Patienten in klinischen Studien (13). Entgegen unseren Erwartungen zeigte sich in unserer Kohorte – auch unter Berücksichtigung möglicher Verzerrungseffekte - kein Anhalt für einen ausgeprägten, negativen prognostischen Effekt einer verlängerten Zeit zwischen Diagnosestellung und Therapieeinleitung. In der klinischen Regelversorgung sollte aus unserer Sicht dennoch eine möglichst rasche Therapieeinleitung angestrebt werden. Kürzere Therapieverzögerungen verursacht durch die Teilnahme an einer klinischen Therapiestudie – beispielsweise durch eine Re-Biopsie - scheinen auf Grundlage unserer Daten jedoch durchaus vertretbar.

Die Beobachtung, dass eine isolierte Lungenmetastasierung mit einer ungewöhnlich günstigen Prognose assoziiert ist wurde mittlerweile von mehreren Arbeitsgruppen bestätigt (34, 51-54). Auf Grundlage dieser Daten wird aktuell auch zunehmend über eine Resektion von Lungenmetastasen in ausgewählten Fällen diskutiert (38, 55, 56). Um mehr über die Tumorbiologie einer isolierten Lungenmetastasierung zu erfahren haben wir die retrospektive, multizentrische AIO-YMO-PAK-0515 Studie initiiert. Durch diese Studie konnten wir insgesamt 104 Patienten mit isolierten Lungenmetastasen an sieben deutschen Universitätszentren identifizieren. Mittlerweile liegt uns von mehr als der Hälfte aller Patienten Tumormaterial vor. In Kooperation mit dem Institut für Pathologie der LMU München (Priv.-Doz. Dr. med. S. Ormanns) führen wir aktuell Genexpressionsanalysen sowie immunhistochemische Färbungen durch, um mögliche molekularbiologische Determinanten einer isolierten Lungenmetastasierung zu identifizieren.

CA 19-9 ist der einzige blutbasierte Tumormarker welcher für die Routineanwendung bei Patienten mit Pankreaskarzinom empfohlen ist (*National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - Guideline 2017*) (57). Cholangitis, Cholestase oder inflammatorische Vorgänge sind häufig in Patienten mit Pankreaskarzinom zu beobachten und können eine unspezifische Erhöhung von CA

19-9 verursachen. Zudem ist unklar ob wiederholte Messungen von CA 19-9 zur Verlaufsbeurteilung unter Chemotherapie geeignet sind (58-60). Für eine zuverlässigere, tumormarkergestützte Therapiesteuerung wären daher spezifischere Biomarker wünschenswert. Für Patienten mit einem Azinuszellkarzinom des Pankreas konnten wir zeigen, dass die Bestimmung der Serumlipase möglicherweise einen zuverlässigeren Tumormarker als CA 19-9 darstellen könnte (29). Für Patienten mit einem Adenokarzinom des Pankreas scheint die Bestimmung von ctDNA mittels Nachweis von KRAS Mutationen (<sup>mut</sup>KRAS ctDNA) ein deutlich spezifischerer Marker als CA 19-9 zu sein. <sup>mut</sup>KRAS ctDNA eignete sich in unserer Analyse auch für die Therapieüberwachung von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter einer palliativen Chemotherapie (48, 61). Wie von anderen Arbeitsgruppen gezeigt könnte die Bestimmung von ctDNA auch die Früherkennung und die Nachsorge des Pankreaskarzinoms nach Resektion erleichtern (62, 63).

Ein weiterer von uns untersuchter Biomarker ist sPD-1 und sPD-L1. In unserer Kohorte war keine Assoziation zwischen der Höhe von sPD-1 / sPD-L1 und der Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zu erkennen (44). In einer größeren Kohorte von Patienten mit Pankreaskarzinom wurde vor kurzem von einer Assoziation der Kinetik von sPD-1 / sPD-L1 und dem Ansprechen auf eine palliative Chemotherapie berichtet (64). Weitere Studien sind hier nötig um endgültig Klarheit bezüglich der prognostischen / prädiktiven Wertigkeit von sPD-1 / sPD-L1 zu erlangen. Bestätigt hat sich die von uns erstmals beschriebene Korrelation zwischen sPD-1 und sPD-L1 sowie zwischen sPD-1 / sPD-L1 und Markern einer Inflammation wie C-reaktivem Protein (CRP) (65). Aktuell untersuchen wir in Kooperation mit der Abteilung für klinische Pharmakologie der LMU München und der Abteilung für klinische Chemie des Deutschen Herzzentrums der TU München weitere immunologische Panels, um neue Biomarker für Prognose und Therapieansprechen beim Pankreaskarzinom zu identifizieren.

## 5 Verzeichnis der Abkürzungen

aPTT	<i>activated partial thromboplastin time</i>
HFS	Hand-Fuß-Syndrom
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CRP	C-reaktives Protein
CYFRA 21-1	Cytokeratin-Fragment 21-1
ctDNA	<i>circulating tumor DNA</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
<sup>mut</sup> KRAS ctDNA	Nachweis einer KRAS Mutation in zellfreier DNA
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PD-L1	<i>Programmed cell death protein ligand 1</i>
sPD-1	<i>soluble Programmed cell death protein 1</i>
sPD-L1	<i>soluble Programmed cell death protein ligand 1</i>

## 6 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

<b>Abbildung 1</b>	Studiendesign der AIO-PK0104-Studie (9)
<b>Abbildung 2</b>	CONSORT Diagramm Zeit bis Therapieeinleitung (13)
<b>Abbildung 3</b>	Korrelation der individuellen CA 19-9 Werte bei Therapieeinleitung mit der Zeit bis zur Therapieeinleitung (13)
<b>Abbildung 4</b>	Verlauf der Serumlipase-Werte eines Patienten mit Azinuszellkarzinom des Pankreas (29)
<b>Abbildung 5</b>	Gesamtüberleben von Patienten mit isolierten Lungenmetastasen abhängig von der Anzahl und Größe der Metastasen (34)
<b>Abbildung 6</b>	<sup>mut</sup> KRAS ctDNA Kinetik im Therapieverlauf (48)
<b>Tabelle 1</b>	Prognostische Relevanz von sPD-1 und sPD-L1 (44)



## 7 Literaturverzeichnis

1. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer research*. 2014;74(11):2913-21.
2. Quante AS, Ming C, Rottmann M, Engel J, Boeck S, Heinemann V, et al. Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany by 2020 and 2030. *Cancer Med*. 2016;5(9):2649-56.
3. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson B, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(9).
4. Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer*. 1998;34(8):1274-81.
5. Scheithauer W, Schull B, Ulrich-Pur H, Schmid K, Raderer M, Haider K, et al. Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2003;14(1):97-104.
6. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schuller J, et al. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(16):2212-7.

7. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(33):5513-8.
8. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 2008;8:82.
9. Kruger S, Boeck S, Heinemann V, Laubender RP, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt D, et al. 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*. 2015;54(7):993-1000.
10. Neal RD, Tharmanathan P, France B, Din NU, Cotton S, Fallon-Ferguson J, et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *British journal of cancer*. 2015;112 Suppl 1:S92-107.
11. Khorana AA, Tullio K, Elson P, Pennell NA, Grobmyer SR, Kalady MF, et al. Time to initial cancer treatment in the United States and association with survival over time: An observational study. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213209.
12. Pitter JG, Lukacs G, Csanadi M, Voko Z. Clinical impact of treatment delay in pancreatic cancer patients revisited. *Int J Cancer*. 2018;142(12):2621-2.
13. Kruger S, Schirle K, Haas M, Crispin A, Schirra J, Mayerle J, et al. Prolonged time to treatment initiation in advanced pancreatic cancer patients has no major effect on treatment outcome: a retrospective cohort study controlled for lead time bias and waiting time paradox. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019.
14. Crawford SC, Davis JA, Siddiqui NA, de Caestecker L, Gillis CR, Hole D, et al. The waiting time paradox: population based retrospective study of treatment

delay and survival of women with endometrial cancer in Scotland. *BMJ*. 2002;325(7357):196.

15. Jooste V, Dejardin O, Bouvier V, Arveux P, Maynadie M, Launoy G, et al. Pancreatic cancer: Wait times from presentation to treatment and survival in a population-based study. *Int J Cancer*. 2016;139(5):1073-80.

16. Abdel-Rahman O, Xu Y, Tang PA, Lee-Ying RM, Cheung WY. A real-world, population-based study of patterns of referral, treatment, and outcomes for advanced pancreatic cancer. *Cancer Med*. 2018;7(12):6385-92.

17. Suzuki R, Takagi T, Hikichi T, Sugimoto M, Konno N, Asama H, et al. An observation study of the prognostic effect of waiting times in the management of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Lett*. 2019;17(1):587-93.

18. Lee SH, Chang PH, Chen PT, Lu CH, Hung YS, Tsang NM, et al. Association of time interval between cancer diagnosis and initiation of palliative chemotherapy with overall survival in patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Med*. 2019.

19. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. High risk of venous thrombosis in patients with pancreatic cancer: a cohort study of 202 patients. *Eur J Cancer*. 2006;42(3):410-4.

20. Oo TH. Comment on "Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial". *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(5):515.

21. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902-7.

22. Pelzer U, Sinn M, Stieler J, Riess H. [Primary pharmacological prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy?]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013;138(41):2084-8.
23. Senthil M, Chaudhary P, Smith DD, Ventura PE, Frankel PH, Pullarkat V, et al. A shortened activated partial thromboplastin time predicts the risk of catheter-associated venous thrombosis in cancer patients. *Thromb Res.* 2014;134(1):165-8.
24. Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Morphological patterns of primary nonendocrine human pancreas carcinoma. *Cancer research.* 1975;35(8):2234-48.
25. Schmidt CM, Matos JM, Bentrem DJ, Talamonti MS, Lillemoe KD, Bilimoria KY. Acinar cell carcinoma of the pancreas in the United States: prognostic factors and comparison to ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(12):2078-86.
26. Haas M, Heinemann V, Kullmann F, Laubender RP, Klose C, Bruns CJ, et al. 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.* 2013;139(4):681-9.
27. Haas M, Laubender RP, Stieber P, Holdenrieder S, Bruns CJ, Wilkowski R, et al. 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.* 2010;31(4):351-7.
28. Kitagami H, Kondo S, Hirano S, Kawakami H, Egawa S, Tanaka M. Acinar cell carcinoma of the pancreas: clinical analysis of 115 patients from Pancreatic Cancer Registry of Japan Pancreas Society. *Pancreas.* 2007;35(1):42-6.
29. Kruger S, Haas M, Burger PJ, Ormanns S, Modest DP, Westphalen CB, et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas: a rare disease with different diagnostic and therapeutic implications than ductal adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142(12):2585-91.

- 
30. Wisnoski NC, Townsend CM, Jr., Nealon WH, Freeman JL, Riall TS. 672 patients with acinar cell carcinoma of the pancreas: a population-based comparison to pancreatic adenocarcinoma. *Surgery*. 2008;144(2):141-8.
31. Callata-Carhuapoma HR, Pato Cour E, Garcia-Paredes B, Fernandez RM, Mendoza Fernandez ML, Fernandez AM, et al. Pancreatic acinar cell carcinoma with bilateral ovarian metastases, panniculitis and polyarthritis treated with FOLFIRINOX chemotherapy regimen. A case report and review of the literature. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*. 2015;15(4):440-4.
32. Simon M, Bioulac-Sage P, Trillaud H, Blanc JF. FOLFOX regimen in pancreatic acinar cell carcinoma: case report and review of the literature. *Acta Oncol*. 2012;51(3):403-5.
33. Yachida S, Iacobuzio-Donahue CA. The pathology and genetics of metastatic pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(3):413-22.
34. Kruger S, Haas M, Burger PJ, Ormanns S, Modest DP, Westphalen CB, et al. Isolated pulmonary metastases define a favorable subgroup in metastatic pancreatic cancer. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*. 2016.
35. Wangjam T, Zhang Z, Zhou XC, Lyer L, Faisal F, Soares KC, et al. Resected pancreatic ductal adenocarcinomas with recurrence limited in lung have a significantly better prognosis than those with other recurrence patterns. *Oncotarget*. 2015.
36. Downs-Canner S, Zenati M, Boone BA, Varley PR, Steve J, Hogg ME, et al. The indolent nature of pulmonary metastases from ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Surg Oncol*. 2015;112(1):80-5.
37. Deeb A, Haque SU, Olowokure O. Pulmonary metastases in pancreatic cancer, is there a survival influence? *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(3):E48-51.

38. Ilmer M, Schiergens TS, Renz BW, Schneider C, Sargut M, Waligora R, et al. Oligometastatic pulmonary metastasis in pancreatic cancer patients: Safety and outcome of resection. *Surg Oncol*. 2019;31:16-21.
39. Kruger S, Ilmer M, Kobold S, Cadilha BL, Endres S, Ormanns S, et al. Advances in cancer immunotherapy 2019 - latest trends. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):268.
40. Wang L, Ma Q, Chen X, Guo K, Li J, Zhang M. Clinical significance of B7-H1 and B7-1 expressions in pancreatic carcinoma. *World J Surg*. 2010;34(5):1059-65.
41. O'Reilly EM, Oh DY, Dhani N, Renouf DJ, Lee MA, Sun W, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab for Patients With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019.
42. Finkelmeier F, Canli O, Tal A, Pleli T, Trojan J, Schmidt M, et al. High levels of the soluble programmed death-ligand (sPD-L1) identify hepatocellular carcinoma patients with a poor prognosis. *Eur J Cancer*. 2016;59:152-9.
43. Frigola X, Inman BA, Lohse CM, Krco CJ, Cheville JC, Thompson RH, et al. Identification of a soluble form of B7-H1 that retains immunosuppressive activity and is associated with aggressive renal cell carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(7):1915-23.
44. Kruger S, Legenstein ML, Rosgen V, Haas M, Modest DP, Westphalen CB, et al. Serum levels of soluble programmed death protein 1 (sPD-1) and soluble programmed death ligand 1 (sPD-L1) in advanced pancreatic cancer. *Oncoimmunology*. 2017;6(5):e1310358.
45. Tjensvoll K, Lapin M, Buhl T, Oltedal S, Steen-Ottosen Berry K, Gilje B, et al. Clinical relevance of circulating KRAS mutated DNA in plasma from patients with advanced pancreatic cancer. *Mol Oncol*. 2016;10(4):635-43.

- 
46. Cheng H, Liu C, Jiang J, Luo G, Lu Y, Jin K, et al. Analysis of ctDNA to predict prognosis and monitor treatment responses in metastatic pancreatic cancer patients. *Int J Cancer*. 2017;140(10):2344-50.
47. Sausen M, Phallen J, Adleff V, Jones S, Leary RJ, Barrett MT, et al. Clinical implications of genomic alterations in the tumour and circulation of pancreatic cancer patients. *Nat Commun*. 2015;6:7686.
48. Kruger S, Heinemann V, Ross C, Diehl F, Nagel D, Ormanns S, et al. Repeated mutKRAS ctDNA measurements represent a novel and promising tool for early response prediction and therapy monitoring in advanced pancreatic cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(12):2348-55.
49. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. 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*. 2017;389(10073):1011-24.
50. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J-L, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(25):2395-406.
51. Tanaka M, Mihaljevic AL, Probst P, Heckler M, Klaiber U, Heger U, et al. Meta-analysis of recurrence pattern after resection for pancreatic cancer. *The British journal of surgery*. 2019;106(12):1590-601.
52. Liu KH, Hung CY, Hsueh SW, Chang PH, Chen YY, Lu CH, et al. Lung Metastases in Patients with Stage IV Pancreatic Cancer: Prevalence, Risk Factors, and Survival Impact. *J Clin Med*. 2019;8(9).
53. Groot VP, Blair AB, Gemenetzis G, Ding D, Burkhart RA, van Oosten AF, et al. Isolated pulmonary recurrence after resection of pancreatic cancer: the effect of patient factors and treatment modalities on survival. *HPB (Oxford)*. 2019;21(8):998-1008.

54. Zheng B, Ohuchida K, Yan Z, Okumura T, Ohtsuka T, Nakamura M. Primary Recurrence in the Lung is Related to Favorable Prognosis in Patients with Pancreatic Cancer and Postoperative Recurrence. *World J Surg.* 2017;41(11):2858-66.
55. Matsuki R, Sugiyama M, Takei H, Kondo H, Fujiwara M, Shibahara J, et al. Long-term survival with repeat resection for lung oligometastasis from pancreatic ductal adenocarcinoma: a case report. *Surg Case Rep.* 2018;4(1):26.
56. Miyasaka M, Noji T, Ohtaka K, Chiba R, Sato S, Shoji Y, et al. Long-term survival after repeated resection of metachronous lung metastases from pStage IA pancreatic adenocarcinoma. *Clinical journal of gastroenterology.* 2018;11(1):53-61.
57. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(8):1028-61.
58. Hess V, Glimelius B, Grawe P, Dietrich D, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2008;9(2):132-8.
59. Reni M, Cereda S, Balzano G, Passoni P, Rognone A, Fugazza C, et al. Carbohydrate antigen 19-9 change during chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer.* 2009;115(12):2630-9.
60. Boeck S, Haas M, Laubender RP, Kullmann F, Klose C, Bruns CJ, et al. Application of a time-varying covariate model to the analysis of CA 19-9 as serum biomarker in patients with advanced pancreatic cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2010;16(3):986-94.
61. Montagut C, Vidal J, Visa L. KRAS mutations in ctDNA: a promising new biomarker in advanced pancreatic cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2018;29(12):2280-2.



62. Wang ZY, Ding XQ, Zhu H, Wang RX, Pan XR, Tong JH. KRAS Mutant Allele Fraction in Circulating Cell-Free DNA Correlates With Clinical Stage in Pancreatic Cancer Patients. *Front Oncol.* 2019;9:1295.
63. Montagut C, Vidal J. ctDNA to detect minimal residual disease in pancreatic cancer: moving into clinical trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2019;30(9):1410-3.
64. Park H, Bang JH, Nam AR, Eun Park J, Hua Jin M, Bang YJ, et al. Prognostic implications of soluble programmed death-ligand 1 and its dynamics during chemotherapy in unresectable pancreatic cancer. *Sci Rep.* 2019;9(1):11131.
65. Chang B, Huang T, Wei H, Shen L, Zhu D, He W, et al. The correlation and prognostic value of serum levels of soluble programmed death protein 1 (sPD-1) and soluble programmed death-ligand 1 (sPD-L1) in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer immunology, immunotherapy : CII.* 2019;68(3):353-63.

## 8 Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei 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 kontinuierliche und verlässliche Unterstützung sowie die Möglichkeit in einem sehr angenehmen Arbeitsumfeld wissenschaftliche Tätigkeit und klinische Ausbildung kombinieren zu können. Herrn Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann danke ich auch für die konstruktive und zielstrebige Betreuung als Vorsitzender des Fachmentorats. Besonderer Dank gebührt meinen Arbeitsgruppenleitern Herrn Prof. Dr. Stefan Böck und Herrn Prof. Dr. Volker Heinemann für die Möglichkeit, an spannenden wissenschaftlichen Projekten teilhaben zu dürfen. Bei Herrn Prof. Dr. Stefan Böck möchte ich mich ganz herzlich für die zuverlässige und freundschaftliche Begleitung als Mentor während meines gesamten klinischen und wissenschaftlichen Werdegangs bedanken.

Herrn Prof. Dr. Stefan Böck und Herrn Prof. Dr. Axel Kleespies (Chefarzt Allgemein-Viszeral-, Thorax- und Onkologische Chirurgie, Helios Amper-Klinikum Dachau) danke ich für Betreuung innerhalb des Fachmentorats. Zudem danke ich unseren Kooperationspartnern, insbesondere Herrn Priv.-Doz. Dr. Steffen Ormanns aus dem Institut für Pathologie der LMU und Herrn Professor Dr. Stefan Holdenrieder (Direktor des Instituts für Laboratoriumsmedizin, Deutsches Herzzentrum, TU München). Vor allem aber möchte ich den Patientinnen und Patienten sowie ihren Angehörigen für die Teilnahme an klinischen Studien und wissenschaftlichen Projekten danken. Ohne ihren Beitrag wäre kein Fortschritt auf dem Gebiet der klinischen Krebsforschung möglich.

Persönlich gilt mein ganz besonderer Dank meiner Ehefrau Franziska, meinen Eltern Doris und Josef sowie meiner Schwester Kirstin für ihre großartige persönliche Unterstützung und das immer vorhandenen Verständnis in arbeitsintensiven Phasen.

## 9 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- die schriftliche Habilitationsleistung selbständig 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, Januar 2020

Dr. med. Stephan Kruger

## 10 Publikationsverzeichnis

7 Originalarbeiten als Erstautor, 1 Originalarbeit als geteilte Erstautorenschaft (kumulativer *Journal Impact Factor*, JIF: 41.6)

16 Originalarbeiten als Ko-Autor (kumulativer JIF: 97.3)

4 *Reviews* 4 *Case reports* und 1 *Letter to the editor* als Erst- oder Ko-Autor

### A. Originalarbeiten als Erstautor

1. **Kruger S**, Schirle K, Haas M, Crispin A, Schirra J, Mayerle J, D'Haese JG, Kunz WG, Ricke J, Ormanns S, Kirchner T, Kobold S, Ilmer M, Gebauer L, Westphalen CB, von Bergwelt-Baildon M, Werner J, Heinemann V, Boeck S.

*Prolonged time to treatment initiation in advanced pancreatic cancer patients has no major effect on treatment outcome: a retrospective cohort study controlled for lead time bias and waiting time paradox.*

J Cancer Res Clin Oncol. 2019 Oct 23. [Epub ahead of print]

(Impact Factor 2018: 3,3)

2. **Kruger S**, Heinemann V, Ross C, Diehl F, Nagel D, Ormanns S, Liebmann S, Prinz-Bravin I, Westphalen CB, Haas M, Jung A, Kirchner T, von Bergwelt-Baildon M, Boeck S, Holdenrieder S.

*Repeated mutKRAS ctDNA measurements represent a novel and promising tool for early response prediction and therapy monitoring in advanced pancreatic cancer.*

Annals of Oncology 2018 Dec 1;29(12):2348-2355.

(Impact Factor 2018: 14,2)

**3. Kruger S**, Haas M, Burkl C, Goehring P, Kleespies A, Roeder F, Gallmeier E, Ormanns S, Westphalen CB, Heinemann V, Rank A, Boeck S.

*Incidence, outcome and risk stratification tools for venous thromboembolism in advanced pancreatic cancer - A retrospective cohort study.*

Thrombosis Research 2017 Jun 20;157:9-15.

(Impact Factor 2017: 2,7)

**4. Kruger S**, Legenstein ML, Rösgen V, Haas M, Modest DP, Westphalen CB, Ormanns S,

Kirchner T, Heinemann V, Holdenrieder S, Boeck S.

*Serum levels of soluble programmed death protein 1 (sPD-1) and soluble programmed death ligand 1 (sPD-L1) in advanced pancreatic cancer.*

Oncoimmunology 2017 Mar 31;6(5):e1310358.

(Impact Factor 2017: 5,5)

**5. 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.  
*Acinar cell carcinoma of the pancreas: a rare disease with different diagnostic and therapeutic implications than ductal adenocarcinoma.*

J Cancer Res Clin Oncol. 2016 Dec;142(12):2585-2591.

(Impact Factor 2016: 3,5)

**6. 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.

*Isolated pulmonary metastases define a favorable subgroup in metastatic pancreatic cancer.*

Pancreatology 2016 Jul-Aug;16(4):593-8.

(Impact Factor 2016: 2,7)

**7. 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 M, Geissler M, Greten TF, Hegewisch-Becker S, Rubanov O, Modest DP, Stintzing S, Haas M.

*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., 2015 Jul;54(7):993-1000.

(Impact Factor 2015: 3,7)

**8. Anz D\***, **Kruger S\***, Haubner S, Rapp M, Bourquin C, Endres S.

(\* Authors contributed equally to this work)

*The DPP-IV inhibitors sitagliptin, vildagliptin and saxagliptin do not impair innate and adaptive immune responses.*

Diabetes, Obesity and Metabolism 2014 Jun;16(6):569-72.

(Impact Factor 2014: 6,3)

## **B. Originalarbeiten als Koautor**

**1.** Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, Smit K, Büller HR, van Es N, CAT-prediction collaborators ([...], **Kruger S**, [...]).

*The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis.*

Haematologica. 2019 Jun;104(6):1277-1287.

(Impact Factor 2018: 7,6)

2. Westphalen CB, Preinfalk A, **Kruger S**, Haas M, Renz BW, Riener MO, Weber A, Kirchner T, Werner J, Heinemann V, von Bergwelt-Baildon M, Baba HA, Siveke JT, Ormanns S, Boeck S.

*Neurotrophic tropomyosin receptor kinase (NTRK) and nerve growth factor (NGF) are not expressed in Caucasian patients with biliary tract cancers: pooled data from three independent cohorts.*

Clin Transl Oncol. 2019 Aug;21(8):1108-1111.

(Impact Factor 2018: 2,4)

3. Guenther M, Veninga V, Kumbrink J, Haas M, Westphalen CB, **Kruger S**, Heinemann V, Kirchner T, Boeck S, Jung A, Ormanns S.

*POLE gene hotspot mutations in advanced pancreatic cancer.*

J Cancer Res Clin Oncol. 2018 Nov;144(11):2161-2166.

(Impact Factor 2018: 3,3)

4. Mahajan UM, Langhoff E, Goni E, Costello E, Greenhalf W, Halloran C, Ormanns S, **Kruger S**, Boeck S, Ribback S, Beyer G, Dombrowski F, Weiss FU, Neoptolemos JP, Werner J, D'Haese JG, Bazhin A, Peterhansl J, Pichlmeier S, Büchler MW, Kleeff J, Ganeh P, Sendler M, Palmer DH, Kohlmann T, Rad R, Regel I, Lerch MM, Mayerle J.

*Immune Cell and Stromal Signature Associated With Progression-Free Survival of Patients With Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.*

Gastroenterology. 2018 Nov;155(5):1625-1639.e2.

(Impact Factor 2018: 19,2)

5. 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.

*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. 2018 May;94:95-103.

(Impact Factor 2018: 6,7)

6. Schiergens TS, Renz BW, Reu S, Neumann J, Al-Sayegh R, Nieß H, Ilmer M, **Kruger S**, Boeck S, Heinemann V, Werner J, Kleespies A.

*Prognostic Value of Preoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Carbohydrate Antigen 19-9 After Resection of Ampullary Cancer.*

J Gastrointest Surg. 2017 Nov;21(11):1775-1783.

(Impact Factor 2017: 2,8)

7. Stahler A, Heinemann V, Neumann J, Crispin A, Schalhorn A, Stintzing S, Giessen-Jung C, Fischer von Weikersthal L, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Quietzsch D, Holch JW, **Kruger S**, Haas M, Michl M, von Einem J, Kirchner T, Jung A, Modest DP.

*Prevalence and influence on outcome of HER2/neu, HER3 and NRG1 expression in patients with metastatic colorectal cancer.*

Anti-Cancer Drugs. 2017 Aug;28(7):717-722.

(Impact Factor 2017: 1,8)



**8.** 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.

*Extended RAS analysis and correlation with overall survival in advanced pancreatic cancer.*

Br J Cancer. 2017 May 23;116(11):1462-1469.

(Impact Factor 2017: 5,9)

**9.** Ormanns S, Haas M, Remold A, **Kruger S**, Holdenrieder S, Kirchner T, Heinemann V, Boeck S.

*The Impact of SMAD4 Loss on Outcome in Patients with Advanced Pancreatic Cancer Treated with Systemic Chemotherapy.*

Int J Mol Sci. 2017 May 19;18(5). pii: E1094

(Impact Factor 2017: 3,7)

**10.** 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.

*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. 2016 Dec 6;115(12):1520-1529.

(Impact Factor 2016: 6,2)

**11.** Wiedemann G, Knott M, Rapp M, Haubner S, Fessler J, Layritz P, Thaler R, **Kruger S**, Ormanns S, Mayr D, Endres S.

*Cancer cell-derived IL-1 $\alpha$  induces CCL22 and the recruitment of regulatory T cells.*

Oncoimmunology 2016 Apr 25;5(9):e1175794.

(Impact Factor 2016: 7,7)

**12.** Rapp M, Grassmann S, Chaloupka M, Layritz P, **Kruger S**, Ormanns S, Rataj F, Janssen KP, Enrdes S, Anz D, Kobold S.

*C-C chemokine receptor type 4 transduction of T cells enhances interaction with dendritic cells, tumor infiltration and therapeutic efficacy of adoptive T cell transfer.*

Oncoimmunology. 2015 Oct 29;5(3):e1105428

(Impact Factor 2015: 7,6)

**13.** 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.

*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. 2015 Apr;36(4):2631-40.

(Impact Factor 2015: 2,9)

**14.** 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.

*pERK, pAKT and p53 as tissue biomarkers in erlotinib-treated patients with advanced pancreatic cancer: a translational subgroup analysis from AIO-PK0104.*

BMC Cancer. 2014 Aug 28;14:624.

(Impact Factor 2014: 3,4)

**15.** Ormanns S, Assmann G, Reu S, Gallmeier E, Bader DC, Kleespies A, Haas M, **Kruger S**, Heinemann V, Kirchner T, Boeck S.

*ALK expression is absent in pancreatic ductal adenocarcinoma.*

J Cancer Res Clin Oncol. 2014 Sep;140(9):1625-8.

(Impact Factor 2014: 3,1)

**16.** Ormanns S, Heinemann V, Raponi M, Isaacson J, Laubender RP, Haas M, **Kruger S**, Kleespies A, Mann E, Kirchner T, Boeck S.

*Human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT1) is not predictive for gemcitabine efficacy in advanced pancreatic cancer: translational results from the AIO-PK0104 phase III study.*

Eur J Cancer. 2014 Jul;50(11):1891-9.

(Impact Factor 2014: 5,4)

### **C. Kasuistiken / Case Reports**

**1.** Baechmann S, Ormanns S, Haas M, **Kruger S**, Remold A, Modest DP, Kirchner T, Jung A, Werner J, Heinemann V, Boeck S.

*Switch in KRAS mutational status during an unusual course of disease in a patient with advanced pancreatic adenocarcinoma: implications for translational research.*

BMC Cancer. 2017 May 26;17(1):374

(Impact Factor 2017: 3,2)

**2.** Boeck S, Mehraein Y, Ormanns S, **Kruger S**, Westphalen CB, Haas M, Jung A, Kirchner T, Heinemann V.

*Mismatch-repair deficient metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma with a germline PALB2 mutation: unusual genetics, unusual clinical course.*

Ann Oncol. 2017 Feb 1;28(2):438-439.

(Impact Factor 2017: 13,9)

**3.** Boeck S, Haas M, **Kruger S**, Heinemann V.

*Long-term progression-free survival in a metastatic pancreatic cancer patient treated with first-line nab-paclitaxel and gemcitabine.*

In Vivo. 2014 Nov-Dec;28(6):1189-92.

(Impact Factor 2014: 1,0)

**4. Kruger S**, Angele MK, Reu S, Sotlar K, Graser A, Haas M, Albertsmeier M, Stemmler HJ, Heinemann V, Lindner LH\*, Boeck S\*. (\* Authors contributed equally to this work)

*Complete pathological response to neoadjuvant pemetrexed/cisplatin in combination with regional hyperthermia in a patient with sarcomatoid peritoneal mesothelioma.*

Anti-Cancer Drugs. 2014 Aug;25(7):854-6.

(Impact Factor 2014: 1,8)

#### **D.    Übersichtsartikel/Reviews**

**1. Kruger S**, Cadilha BL, von Bergwelt-Baildon M, Endres S, Kobold S.

*Challenges in Clinical Trial Design for T Cell-Based Cancer Immunotherapy.*

Clinical Pharmacology & Therapeutics 2019 Nov 9. Epub ahead of print

(Impact Factor 2019: 6.3)

**2. Kruger S**, Ilmer M, Kobold S, Cadilha BL, Endres S, Ormanns S, Schuebbe G, Renz BW, D'Haese JG, Schloesser H, Heinemann V, Subklewe M, Boeck S, Werner J, von Bergwelt-Baildon M.

*Advances in cancer immunotherapy 2019 - latest trends.*

J Exp Clin Cancer Res. 2019 Jun 19;38(1):268.

(Impact Factor 2018: 5,6)

**3. Westphalen CB, Kruger S**, Haas M, Heinemann V, Boeck S.

*Safety of palliative chemotherapy in advanced pancreatic cancer.*

Expert Opin Drug Saf. 2016 Jul;15(7):947-54.

(Impact Factor 2016: 3,4)

**4. Kruger S**, Haas M, Ormanns S, Bächmann S, Siveke JT, Kirchner T, Heinemann V, Boeck S.

*Translational research in pancreatic ductal adenocarcinoma: current evidence and future concepts.*

World J Gastroenterol. 2014 Aug 21;20(31):10769-77.

(Impact Factor 2014: 2,4)

## **E. Buchkapitel/Book Chapters**

**1. Kruger S**, Schuebbe S, von Bergwelt-Baildon M,  
*Meilensteine der Immuntherapie 2018.*

Jahrbuch des Tumorzentrums München 2018.

**2. Kruger S**, Haas M, Boeck S, Heinemann V.

*Palliative Chemotherapie des Pankreaskarzinoms.*

Trillium Krebsmedizin. 2014; 23(3):136-41.

## **F. Letters to the Editor**

**1.** Boeck S, Haas M, Ormanns S, **Kruger S**, Siveke JT, Heinemann V.

**Neoadjuvant chemotherapy in pancreatic cancer: innovative, but still difficult.**

Br J Cancer. 2014 Oct 14;111(8):1675-6.

(Impact Factor 2014: 4,8)

# 11 Appendix

- **Erstautorenschaften kumulative Habilitationschrift**