

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

Die prognostische Bedeutung von molekularen Biomarkern des EGFR  
Signaltransduktionswegs und Serum-Tumormarkern beim fortgeschrittenen  
Pankreaskarzinom

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

vorgelegt von  
Christoph Kern  
aus  
Nürnberg  
2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Volker Heinemann

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Susanna Müller

Prof. Dr. med. Max Schnurr

Mitbetreuung durch die

Promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Stefan Böck

Dr. med. Michael Haas

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 06.11.2014

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Das Pankreaskarzinom .....	5
1.1.1	Epidemiologie.....	5
1.2	Diagnose und Therapie des Pankreaskarzinoms .....	7
1.2.1	Diagnose .....	7
1.2.2	Kurative Behandlung .....	7
1.2.3	Palliative Behandlung.....	9
1.3	Prognosefaktoren beim Pankreaskarzinom .....	10
1.3.1	Der Epidermal Growth Factor Receptor.....	10
1.3.2	Das KRAS Gen.....	12
1.3.3	Der PI3K/Akt/mTor Signaltransduktionsweg .....	12
1.3.4	Die Rolle der Serum-Tumormarker.....	13
1.4	Struktur der erhobenen Daten .....	16
1.5	Zielsetzung der Arbeit.....	17
2	Material und Methoden.....	19
2.1	Patienten.....	19
2.2	Methoden.....	21
2.2.1	EGFR und KRAS Status.....	21
2.2.2	EGFR Genanalyse.....	22
2.2.3	Tumormarker und 25-OH-VitD3.....	23
2.2.4	SAA und Haptoglobin .....	24
2.2.5	Weitere laborchemische Parameter .....	24
2.3	Angewandte Statistik .....	26
2.3.1	Medianes Gesamtüberleben und Zeit bis zur Tumorprogression .....	26

---

2.3.2	Statistische Methoden .....	26
3	Ergebnisse .....	29
3.1	Patientencharakteristika .....	29
3.1.1	Übersicht .....	29
3.1.2	Vorbehandlungen und Therapien.....	32
3.1.3	EGFR und KRAS Status .....	34
3.1.4	EGFR Genanalyse.....	35
3.1.5	Übersicht über die Baseline Marker .....	37
3.1.6	Gesamtüberleben und Zeit bis zur Tumorprogression.....	39
3.2	Prognostischer Einfluss der Tumorcharakteristika .....	40
3.2.1	Univariate Analyse der Tumorcharakteristika EGFR Expressions- und KRAS Mutationsstatus .....	40
3.2.2	Treatment Kovariaten Interaktion zwischen Therapie und KRAS Status	43
3.3	Prognostischer Einfluss von EGFR Genommutationen.....	46
3.3.1	Univariate Analyse der EGFR Genotypen.....	47
3.3.2	Univariate Analyse der PIK3CA- und AKT 1 Haplotypen .....	50
3.4	Prognostischer Einfluss der Patientencharakteristika .....	55
3.4.1	Univariate Analyse der Patientencharakteristika (Endpunkt TTP).....	55
3.4.2	Univariate Analyse der Patientencharakteristika (Endpunkt OS).....	60
3.5	Prognostischer Einfluss der Baseline Laborparameter .....	65
3.5.1	Serum-Albumin .....	66
3.5.2	CEA .....	68
3.5.3	CA 19-9.....	69
3.5.4	CYFRA 21-1 .....	72
3.5.5	Haptoglobin .....	74
3.5.6	SAA .....	77

1	Einleitung	3
3.5.7	LDH	79
3.5.8	CRP	81
3.5.9	Leukozyten	86
3.5.10	Hämoglobin	89
3.5.11	25-OH Vitamin D3	90
3.6	Multivariate Analyse der Baseline Marker und anderer prognostischer Faktoren	91
3.7	Prognostischer Index	95
4	Diskussion	99
4.1	Zusammenfassung der signifikanten Prognosefaktoren	99
4.2	Prognostischer Einfluss der Tumorcharakteristika	102
4.3	Prognostischer Einfluss der Genomanalyse	104
4.4	Prognostischer Einfluss der Patientencharakteristika	107
4.5	Prognostischer Einfluss der Baseline Laborparameter	113
4.6	Prognostischer Index	121
5	Zusammenfassung	122
6	Literaturverzeichnis	124
7	Abbildungsverzeichnis	133
8	Tabellenverzeichnis	135
9	Abkürzungsverzeichnis	139
10	Danksagung	141
11	Lebenslauf	142
12	Anhang	143
12.1	TNM-Staging des Pankreaskarzinoms	143
12.2	Stadieneinteilung beim Pankreaskarzinom nach UICC	144
12.3	Kriterien für Resektabilität	145

---

12.4	Karnofsky und ECOG Performance Status .....	146
12.5	PIK3CA- und AKT 1 Haplotypen .....	147
12.6	Veröffentlichungen .....	148
12.7	Eidesstattliche Erklärung .....	149

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Pankreaskarzinom

### 1.1.1 Epidemiologie

Das Pankreaskarzinom macht einen Anteil von ungefähr 3,2% an den jährlichen Krebsneuerkrankungen in Deutschland aus und steht damit an neunter Stelle. In etwa 12900 Patienten müssen sich nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) jährlich mit der Diagnose „Pankreaskarzinom“ auseinandersetzen. Trotz der im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen niedrigen Inzidenz hat das Pankreaskarzinom eine vergleichsweise hohe Mortalität und stellt somit die vierthäufigste Krebstodesursache bei beiden Geschlechtern in Deutschland dar (1, 2).

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten sind seit 1980 durch eine geringfügige, aber stetige Zunahme gekennzeichnet. Bei den Frauen war ein Anstieg um 17% und bei den Männern einer um 6% zu beobachten. Aufgrund der demographischen Entwicklung in Deutschland stieg im gleichen Zeitraum die Zahl der absoluten Neuerkrankungen um 50% bei den Frauen und um 60% bei den Männern. Das mittlere Erkrankungsalter des Pankreaskarzinoms liegt bei Männern bei etwa 69 und bei Frauen bei etwa 76 Jahren. Damit handelt es sich um einen Tumor des fortgeschrittenen Alters (2).

Die 5-Jahres Überlebensrate liegt zurzeit bei ungefähr 5%. Die Prognose ist unter anderem deshalb so schlecht, weil die Erkrankung sehr lange symptomfrei bleibt und in einem Großteil der Fälle erst in einem späten Tumorstadium diagnostiziert wird. Retrospektive Daten aus den USA haben gezeigt, dass zum Zeitpunkt der Diagnose bereits bei mehr als 50% der Erkrankten Metastasen vorliegen und bei 26% der Patienten der Tumor lokal weit fortgeschritten ist. In beiden Fällen ist er inoperabel, was eine sehr schlechte Prognose mit sich bringt (3).

Die folgende Grafik mit Daten aus dem Tumorregister München zeigt das relative Überleben beim Pankreaskarzinom in Abhängigkeit des Diagnosezeitraums. Es ist erkennbar, dass sich die Prognose und das relative Überleben der Erkrankung seit 1978 nicht ausschlaggebend verändert haben (4).

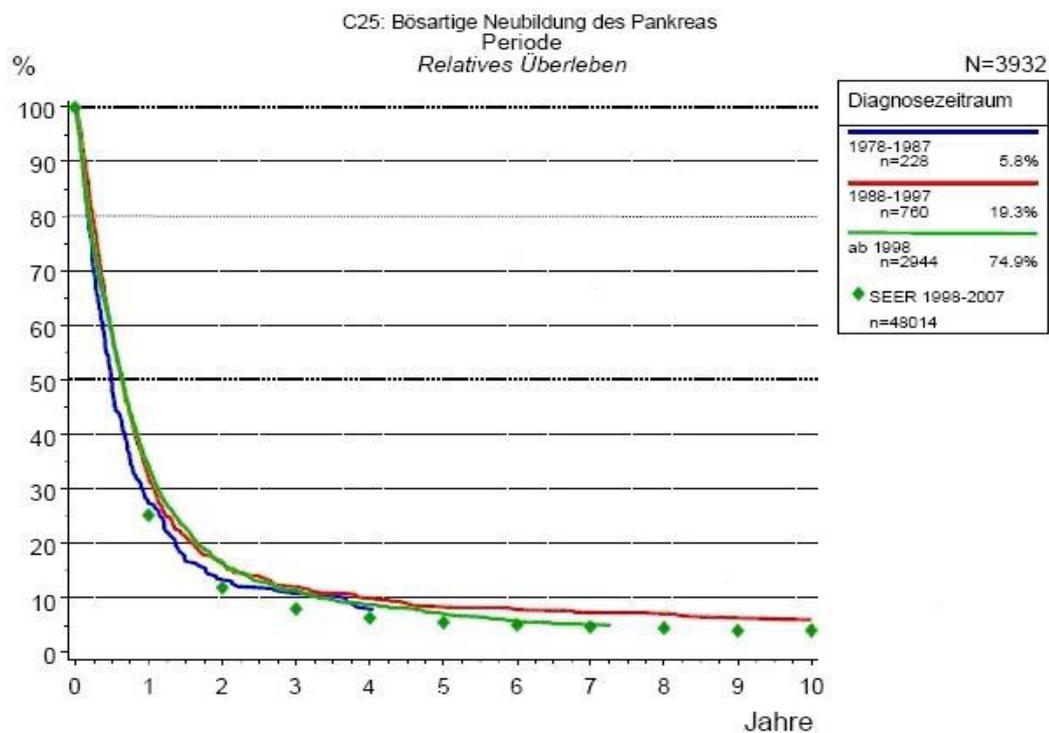


Abbildung 1 Relatives Überleben beim Pankreaskarzinom in Abhängigkeit vom Diagnosezeitraum

Der Ursprung des Pankreaskarzinoms kann sowohl im endokrinen als auch im exokrinen Gewebe der Bauchspeicheldrüse liegen. In 97,5% der Fälle entwickelt sich das Karzinom aus dem exokrinen Gewebe, wobei davon wiederum der größte Teil aus den Gangepithelzellen hervorgeht (5). Insgesamt macht das duktales Adenokarzinom verschiedener Differenzierungsgrade 81,1% aller Fälle eines Pankreaskarzinoms aus (6).

Die genaue Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist bis heute noch nicht geklärt. Man weiß, dass an der Entstehung auf molekulargenetischer Ebene Veränderungen in einer Vielzahl von Genen eine Rolle spielen (7). Außerdem begünstigen verschiedene Risikofaktoren die Entstehung der Krankheit. So weiß man heute, dass Rauchen das Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, fast verdoppelt (8). Als weitere Risikofaktoren werden der Konsum roten Fleisches, eine kohlenhydrat- und fettreiche Ernährung, eine positive Familienanamnese, Diabetes mellitus und eine chronische Pankreatitis genannt. Im Gegensatz dazu sollen Ballaststoffe, ASS und Statine einen

protektiven Einfluss auf die Entstehung eines Pankreaskarzinoms haben. Moderater Alkoholkonsum spielt als Risikofaktor keine Rolle. Welchen Einfluss Umweltfaktoren oder beruflich bedingte Belastung haben, ist noch nicht eindeutig geklärt (9-11).

## **1.2 Diagnose und Therapie des Pankreaskarzinoms**

### **1.2.1 Diagnose**

Die Diagnosefindung beim Pankreaskarzinom ist aufgrund seiner unspezifischen Symptome nicht immer einfach. Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch, Fettstühle, dyspeptische Beschwerden, Depressionen und eine B-Symptomatik können richtungweisend sein. Das plötzliche Auftreten eines Diabetes mellitus Typ II kann auch auf ein Pankreaskarzinom hindeuten (12).

Nach einem auffälligen Befund in der Oberbauchsonographie ist die Multidetektor Computer Tomographie mit 3-D Rekonstruktion die bevorzugte Methode, ein Pankreaskarzinom zu diagnostizieren und auf seine Operabilität hin zu untersuchen. Eine nicht resektable Läsion wird von der Untersuchung in 90-100% der Fälle erkannt und somit bleibt dem Patienten die explorative Laparotomie erspart. Die Resektabilität des Tumors wird in 76-90% der Fälle richtig vorausgesagt (13).

Tumormarker spielen für ein Pankreaskrebscreening bisher keine Rolle. Sie sind richtungweisend was die Prognose betrifft und können hilfreich sein, was die Differenzierung zu anderen Pankreaserkrankungen angeht (14).

### **1.2.2 Kurative Behandlung**

Die chirurgische Resektion des Tumors stellt immer noch die einzige Möglichkeit der kurativen Therapie dar. Sie kommt nur in Frage, wenn die Krankheit weder in einem lokal fortgeschrittenen Stadium ist, noch wenn bereits Metastasen vorhanden sind. Die genauen Kriterien für Resektabilität finden sich im Anhang der Arbeit (siehe 12.3). Aufgrund des meist fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung bei Diagnosestellung ist es nur bei 15-20% der Patienten möglich, den Tumor chirurgisch zu entfernen und damit initial einen kurativen Behandlungsversuch vorzunehmen (15).

Ob ein Tumor resektabel ist oder nicht, hängt auch vom UICC Stadium der Erkrankung ab. Ein Überblick über das TNM Stadium und die UICC Stadien beim

Pankreaskarzinom findet sich im Anhang (siehe 12.1 und 12.2). Das Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose korreliert sehr stark mit der Prognose, wie nachfolgende Tabelle anschaulich zeigt.

*Tabelle 1 UICC Stadium und Prognose*

UICC Stadium	Medianes Überleben	
	in Monaten	2-Jahres Überlebensrate in %
<b>Stadium 0</b>	keine Daten	
<b>Stadium I A/B</b>	12-18	20-35%
<b>Stadium II A/B</b>		
<b>Stadium III</b>	6-10	10%
<b>Stadium IV</b>	3-6	0%

**Quelle:** Sternheim ET, Voigt J, Kaspar W, Dippold WG. *Das Pankreaskarzinom*. Internist (Berl). 2000;41(9):848-59.

Die Wahl des Operationsverfahrens ist abhängig von der Lage des Tumors. Bei Tumoren des Pankreaskopfs sind die häufigsten Verfahren die partielle Doudenopankreatektomie nach Kausch-Whipple und die pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie. Bei Tumoren des Pankreaskörpers und -schwanzes wird die distale Pankreatektomie, auch Linksresektion genannt, angewendet. Bei ausgedehnten Befunden wird eine totale Duodenopankreatektomie durchgeführt (16). Die ursprünglich hohe perioperative Mortalität dieser Verfahren liegt mittlerweile in spezialisierten Zentren bei unter 5% (17).

Die wichtigsten Prognosefaktoren für das mittlere Überleben nach dem Eingriff sind der operative Resektions- und Lymphknotenstatus und die Tumorgröße. Auch der CA 19-9 Spiegel spielt bei der Prognose eine große Rolle (18, 19). Bei R0-Resektion und tumorfreien Lymphknoten liegt das mittlere Überleben trotzdem nur zwischen 15 und 19 Monaten. Die 5-Jahres Überlebensrate nach Resektion beträgt abhängig von den oben genannten Prognosefaktoren 5-20% (20).

Es hat sich gezeigt, dass eine postoperative Chemotherapie erhebliche Vorteile im Hinblick auf die Lebensqualität mit sich bringt. Das rezidivfreie Überleben liegt bei adjuvant mit Gemcitabin behandelten Patienten bei 13,4 Monaten, wohingegen es bei der Kontrollgruppe ohne adjuvante Therapie nur 6,9 Monate sind ( $p\text{-Wert} \leq 0,001$ ). Auch auf das Gesamtüberleben hat die adjuvante Therapie einen statistisch signifikanten positiven Einfluss (21).

### **1.2.3 Palliative Behandlung**

Beim metastasierten und lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom ist die palliative Standard-Erstlinientherapie die Monotherapie mit dem Pyrimidinanalogon Gemcitabin. Diese Substanz hat 1997 aufgrund einer Verbesserung des Gesamtüberlebens und einer besseren Verträglichkeit das bis dato verwendete 5-Fluoruracil (5-FU) abgelöst (22). Mittlerweile haben neue Studien gezeigt, dass die Kombination von Gemcitabin mit anderen Substanzen einen Überlebensvorteil bringt. So hat sich das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival = OS) durch die Kombination von Gemcitabin und dem Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib statistisch signifikant verbessert und zwar von 5,91 auf 6,24 Monate. Die 1-Jahres Überlebensrate stieg von 17% auf 23% (23). Die Wirkstoffkombination aus Gemcitabin und Oxaliplatin hat ebenfalls einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben sowie auf die Zeit bis zum Tumorprogress (24).

Im Jahr 2013 zeigte sich die Wirkstoffkombination aus an Albumin gebundenem Paclitaxel (nab-paclitaxel) und Gemcitabin bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom vorteilig gegenüber der alleinigen Gemcitabin Therapie. Das mediane Gesamtüberleben stieg statistisch signifikant von 6,7 auf 8,5 Monate. Auch für die Zeit bis zum Progress ergab sich eine Verbesserung (25).

Bei Versagen der Erstlinientherapie empfehlen die National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Leitlinien eine Weiterbehandlung mit Substanzen wie Capecitabin, 5-FU/Leucovorin oder der Kombination aus Capecitabin und Oxaliplatin (26). In der CONKO-003 Studie hat sich gezeigt, dass die Kombination von 5-FU/Leucovorin und Oxaliplatin (OFF-Schema) als Zweitlinientherapie nach Versagen der Erstlinientherapie das mediane Gesamtüberleben signifikant steigert (27). Die gleichen Substanzen enthält auch das Chemotherapieschema FOLFOX, welches je nach Dosierung der eingesetzten Substanzen und des Zeitablaufs von FOLFOX 1 bis 7 nummeriert ist. (28)

Eine Mehrfachkombination der Zytostatika Oxaliplatin, Irinotecan, 5-FU und Leucovorin (FOLFIRINOX) hat die Überlebenszeit beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom in einer randomisierten Studie von 6,8 Monaten unter Gemcitabin Monotherapie auf 11,1 Monate beinahe verdoppelt. Aufgrund der signifikant höheren Toxizität des FOLFIRINOX Schemas haben an der Studie nur jüngere Patienten (<75 Jahre) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) teilgenommen. Darüber hinaus durften keine signifikanten kardialen Komorbiditäten vorliegen und das Bilirubin musste unter 1,5 mg/dl sein. Dieses Therapieschema ist somit nicht für alle Patienten geeignet (29).

Für Patienten in schlechtem Allgemeinzustand, hier mit einem Karnofsky Performance Status (KPS) < 70%, ist der Nutzen einer palliativen Chemotherapie fraglich. Erkrankte mit einem KPS von über 70% profitierten signifikant von einer Chemotherapie, wohingegen der positive Einfluss auf das OS bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand ausblieb (30).

Beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom wird in der Literatur kontrovers diskutiert, ob eine Radio- Chemotherapie, im Vergleich zur Chemotherapie alleine, einen positiven Einfluss auf das mittlere Überleben hat (31). Eine signifikante Verbesserung des Outcomes ergab sich bei Fortführung einer initialen Chemotherapie mit einer Radio- Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom (32).

### **1.3 Prognosefaktoren beim Pankreaskarzinom**

Da sich diese Arbeit mit der prognostischen Rolle von Mutationen im EGFR Signaltransduktionsweg, EGFR Expressions- bzw. KRAS Mutationsstatus der Tumorzellen und anderer Serum-Tumormarker auseinandersetzt, wird im folgenden Abschnitt kurz der bisherige Wissensstand zu diesem Thema dargestellt.

#### **1.3.1 Der Epidermal Growth Factor Receptor**

Der Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) ist einer der vier Rezeptoren des in den frühen 1980er Jahren entdeckten Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER) Signalweges und gehört zu den sogenannten Rezeptortyrosinkinasen (33). Die Bindung eines Liganden führt zur Dimerisierung des Rezeptors. Dieser Vorgang ist essentiell für die weitere Signaltransduktion. Dadurch kommen die intrazellulären Tyrosinkinasedomänen nebeneinander zum Liegen, was es ihnen ermöglicht, sich gegenseitig zu phosphorylieren (Autophosphorylierung). Dieser Vorgang erhöht die

Kinaseaktivität der Rezeptoren und ist die Voraussetzung dafür, dass die weiteren Signalwege aktiviert werden. Die wichtigsten Endstrecken sind der Ras/Raf/mitogen-activated protein Kinase (MAPK) Signaltransduktionsweg, der Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/AKT/mTor Signaltransduktionsweg und der Weg über die signal transduction and activator of transcription (STAT) Proteine (34). Diese Signalwege führen alle zu Zellwachstum, Zellproliferation, fördern die Proteinbiosynthese und üben einen anti-apoptischen Effekt auf die Zellen aus.

Bei vielen Tumorarten epithelialen Ursprungs, so auch beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas, kann eine EGFR Überexpression auf den betroffenen Zellen vorliegen, was zu einer verstärkten Tumorzellproliferation, Gewebsinvasion und Neoangiogenese führt. Durch den wachstumsfördernden Einfluss verschlechterten sich so die Prognose und die Ansprechrate auf eine Monotherapie. Diese Rezeptorüberexpression liegt bei ungefähr 1/3 aller epithelialen Tumoren vor (35).

Auch Veränderungen im EGFR Gen gesunder Zellen der Patienten können einen prognostischen Einfluss haben. So besitzt das EGFR Gen im menschlichen Genom eine hoch polymorphe CA-Repeat Region in Intron 1. Pro Allel finden sich 14-22 Wiederholungen dieses Basenpaares. An einem Pankreaskarzinom erkrankte Patienten mit weniger als 36 CA Repeats auf beiden Allelen zeigten ein signifikant kürzeres mittleres Überleben und hatten eine schlechtere in vitro Ansprechrate der Tumorzellen auf Erlotinib. Die Anzahl der Repeats im Genom der Patienten korrelierte nicht mit der EGFR Expression auf den Tumorzellen. Es zeigte sich also, dass der genetische Polymorphismus der CA Repeats unabhängig von der Rezeptorexpression der Tumorzellen einen Einfluss auf die Prognose beim Pankreaskarzinom hat (36).

Aufgrund der wichtigen Rolle des EGFR Signaltransduktionswegs im Zellzyklus ist eine Blockade der Tyrosinkinaseaktivität des Rezeptors in den Fokus der medikamentösen Therapie gerückt. Man unterscheidet zwischen Anti-EGFR monoklonalen Antikörpern (MoAb) (z.B. Cetuximab) die den EGFR extrazellulär blockieren und reversiblen Hemmstoffen der intrazellulären Rezeptortyrosinkinase (z.B. Erlotinib). Zusammen gehören sie zur Gruppe der EGFR Inhibitoren (EGFRI). In einer großangelegten Phase III Studie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom aus dem Jahr 2007 hat sich die Wirkstoffkombination von Gemcitabin und Erlotinib gegenüber der Chemotherapie mit Gemcitabin bewährt. Neben einer Steigerung der 1-Jahres

Überlebensrate wurde hier erstmals eine statistisch signifikante Verlängerung des OS beschrieben (23). Mittlerweile wurde der Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Gemcitabin Monotherapie in anderen Studien wiederholt gezeigt (37).

### **1.3.2 Das KRAS Gen**

Das kleine G-Protein Ras ist Bestandteil der Signaltransduktionskette des EGFR. Über den Ras/Raf/MAPK Signaltransduktionsweg beeinflusst es Wachstums- und Differenzierungsprozesse in der Zelle. Kodiert wird das Ras-Protein im KRAS Gen, welches als Proto-Onkogen beschrieben ist. Die Tumorzellen des Pankreaskarzinoms besitzen unter den humanen Krebsarten die höchste KRAS Mutationsrate (38). In den letzten Jahren wurde oftmals ein prädiktiver Einfluss des KRAS Mutationsstatus auf die Wirksamkeit der EGFRIs beschrieben. So hat sich in einer Studie zum Kolonkarzinom aus dem Jahr 2008 gezeigt, dass Patienten mit einer KRAS Mutation nicht von einer auf den EGFR gerichteten Zweitlinientherapie profitieren, wohingegen die Ansprechrate bei Patienten mit KRAS Wildtyp bei 62% lag (39).

Da beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom die Therapie mit Gemcitabin und Erlotinib weit verbreitet ist, hat die Rolle des KRAS Mutationsstatus der Tumorzellen auch hier an Bedeutung gewonnen. In einer retrospektiven koreanischen Studie wurde der Einfluss des KRAS Mutationsstatus auf den Therapieerfolg beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom untersucht. Bei Patienten, die mit Gemcitabin und Erlotinib behandelt wurden, hat sich ein statistisch signifikanter Einfluss des KRAS Mutationsstatus gezeigt. Das mediane Überleben lag bei Patienten mit KRAS Mutation bei 5,2 Monaten, wohingegen Patienten mit KRAS Wildtyp im Median 9,7 Monate lebten. In den anderen Behandlungsgruppen, die Gemcitabin entweder alleine oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika erhielten, zeigte sich kein Einfluss des KRAS Mutationsstatus auf das Überleben. Ob der KRAS Mutationsstatus eine prognostische oder prädiktive Rolle spielt, muss in größer angelegten prospektiven Studien noch untersucht werden. (40).

### **1.3.3 Der PI3K/Akt/mTor Signaltransduktionsweg**

Für diese Arbeit wurden verschiedene Haplotypen des PIK3CA (codiert für PI3K) und des AKT1 (codiert für Akt) Gens im Genom des Patienten bestimmt. Diese Gene sind am PI3K/Akt/mTor Signaltransduktionsweg beteiligt. Aktiviert wird dieser Signalweg

über mehrere Rezeptoren. Neben G-Protein gekoppelten Rezeptoren sowie B- und T-Zell Rezeptoren kommen verschiedene Rezeptortyrosinkinasen (u.a. der EGFR) dafür in Frage. Nach Ligandenbindung stimuliert der aktivierte Rezeptor die PI3K, indem er Domänen des Proteinkomplexes phosphoryliert. Dieser Prozess ermöglicht es der PI3K, das Substrat Phosphatidylinositol-Diphosphat (PIP<sub>2</sub>) um eine Phosphatgruppe zu erweitern, wodurch Phosphatidylinositol-Triphosphat (PIP<sub>3</sub>) entsteht. Bei PIP<sub>3</sub> handelt es sich um einen second messenger, der an der Zellmembran verankert ist. Akt besitzt dafür Bindedomänen und verlagert sich deshalb an die Zellmembran, wo es durch membranständige Kinasen aktiviert wird. Akt, auch Proteinkinase B genannt, hat in seinem aktivierten Zustand einen Einfluss auf den Zellzyklus. Über seine Substrate fördert es die Proliferation und die Proteinbiosynthese der Zellen. Darüber hinaus wirkt es anti-apoptotisch und hebt die Hemmung der Proteinkinase Mammalian Target of Rapamycin (mTor) auf. Die Kinase mTor spielt eine wichtige Rolle beim Übergang von der G<sub>1</sub>- in die S-Phase des Zellzyklus (41). Eine verstärkte Aktivität dieses Signalweges findet sich in vielen Tumorzelllinien, unter anderem beim Adenokarzinom des Pankreas. Wie auch beim EGFR Signaltransduktionsweg ist eine medikamentöse Blockade dieses Signalweges möglich (42). Eine Substanz aus der Gruppe der mTor Inhibitoren, die zurzeit beim Pankreaskarzinom im Rahmen der RAD-001 Studie erprobt wird, ist Everolimus (auch RAD-001 genannt). In einer Phase II Studie bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom und Progress unter Gemcitabintherapie hat sich kein signifikanter Unterschied des Outcomes zwischen mit Chemotherapie bzw. Everolimus weiterbehandelten Patienten gezeigt (43). Weitere Studien zur Wirksamkeit beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom stehen noch aus.

#### **1.3.4 Die Rolle der Serum-Tumormarker**

Die Prognose des Pankreaskarzinoms ist aufgrund der späten Diagnose immer noch sehr schlecht. Deshalb ist es eines der Hauptziele, leicht bestimmbare Marker zu finden, die statistisch aussagekräftig genug sind, die Krankheit frühzeitig und richtig zu erkennen sowie deren Verlauf vorherzusagen. Viele Marker sind mittlerweile beschrieben, aber aufgrund ihres Mangels an Spezifität und Sensitivität noch nicht für die Routinediagnostik geeignet. Der Marker CA 19-9 wird beim Pankreaskarzinom eingesetzt und ist zurzeit das hilfreichste Instrument im Hinblick auf Diagnose, Prognose und Follow-up (44).

Bei CA 19-9 handelt es sich um das sialysierte Lewis Blutgruppenantigen. Personen mit dem negativen Blutgruppenmerkmal Lewis<sup>(a-/b-)</sup> können demnach kein CA 19-9 synthetisieren. Davon sind ungefähr 5% der Bevölkerung betroffen (45). Erhöhte Werte können bei Tumorerkrankungen sowie bei benignen Geschehen (z.B. Cholangitis, Pankreatitis) auftreten. Steinberg hat 1990 gezeigt, dass CA 19-9 beim Pankreaskarzinom mit dem Cutoff von 37 U/ml eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 90% erreicht. Mit steigenden Cutoff Werten erhöht sich die Spezifität auf beinahe 100% (46). Auch in der Prognose spielt das CA 19-9 Level eine große Rolle. Hohe CA 19-9 Werte bei Diagnosestellung haben einen signifikant negativen Einfluss auf das OS. Im Gegensatz dazu korreliert der Abfall des CA-19-9 Spiegels unter Therapie positiv mit dem Überleben (47).

Neben dem über das Pankreaskarzinom weit hinaus bekannten CA 19-9 gibt es noch weitere Serum-Tumormarker, die auf ihre prognostische Bedeutung hin untersucht wurden. So hat die Höhe des CEA Werts in Kombination mit dem CA 19-9 Wert einen prognostischen Einfluss auf die Operabilität und das OS von Personen, die an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind. Bei Patienten, die jeweils zweifach über die Norm erhöhte Werte zeigten, lag die Wahrscheinlichkeit, dass der Tumor inoperabel ist, signifikant höher. Außerdem hat diese Gruppe im Hinblick auf das OS schlechter abgeschnitten (48).

Firpo und Kollegen haben den Einfluss der beiden Akute-Phase Proteine Haptoglobin und SAA auf die Diagnosestellung beim Pankreaskarzinom untersucht. Hintergrund ist, dass Tumore die kleiner als zwei Zentimeter im Durchmesser sind, nur unmerklich erhöhte CA 19-9 Werte haben und dieser Marker somit an seine Grenzen stößt. Ziel dieser Studie war es die Diagnosestellung zu vereinfachen, damit man den Anteil der operablen Patienten erhöhen kann. Haptoglobin und SAA waren im Serum von Patienten mit Pankreaskarzinom, im Gegensatz zur gesunden Kontrollgruppe, signifikant erhöht. Wenn man die Haptoglobinspiegel von Tumorpatienten mit denen von Patienten mit benignen Pankreaserkrankungen verglich, zeigte sich lediglich bei den Patienten mit Pankreaskarzinom eine signifikante Erhöhung. SAA hatte in diese Richtung keine Aussagekraft. Die Kombination dieser beiden Marker mit CA 19-9 ergab eine Sensitivität von 81,3% und eine Spezifität von 95,5% und trägt so zu einer sichereren Diagnosestellung bei, als CA 19-9 alleine (49).

Darüber hinaus hat Haptoglobin bei einer Studie zur Abschätzung des Risikos für Hämatoxizität unter Gemcitabin Therapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom eine Rolle gespielt. Die Werte von 25 Patienten mit Neutro- oder Thrombozytopenie wurden mit denen von 22 Patienten ohne höhergradige hämatotoxische Nebenwirkungen verglichen. Das Ergebnis ist signifikant und zeigte, dass ein niedriges Haptoglobin einen prädiktiven Einfluss auf die Entstehung solcher Nebenwirkungen hatte (50). Weder SAA noch Haptoglobin wurden bisher auf ihre prognostische Rolle beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom hin untersucht.

CYFRA 21-1 ist ein Marker, den man vom Bronchialkarzinom her kennt und steht für Cytokeratin Fragment 21-1. Cytokeratine sind Eiweiße, die zur Stabilisierung und Form einer Zelle beitragen. Cytokeratin 21 kommt vor allem in den Epithelzellen der Bronchialschleimhaut vor. Besonders beim NSCLC spielt dieser Marker für die Prognose eine Rolle. Durch eine Erhöhung des Serum-Tumormarkers CYFRA 21-1 hat sich bei Patienten mit Bronchialkarzinom ein statistisch signifikanter negativer Einfluss auf die Time to Progression( TTP) und das mediane Gesamtüberleben gezeigt (51). Bei gastrointestinalen Tumoren ist dieser Marker bis jetzt bei ausgewählten Erkrankungen untersucht worden. So korrelierte zum Beispiel beim intrahepatischen cholangiozellulären Karzinom (ICC) ein höherer CYFRA 21-1 Wert mit einem Anstieg der Tumorgröße und Eindringtiefe (52). Des Weiteren wurde CYFRA 21-1 in Kombination mit dem Squamous Cell Carcinoma Antigen (mit Plattenepithelkarzinomen assoziiertes Antigen) als hilfreicher Tumormarker beim Ösophaguskarzinom beschrieben (53). Bisher gibt es keine Studien zu seiner Aussagekraft beim Pankreaskarzinom.

Zur Studienlage beim Vitamin D3 (VitD3) gibt es kontroverse Ergebnisse. Der VitD3 Spiegel wird über den langlebigen VitD3 Stoffwechselmetaboliten 25-OH-Cholecalciferol (25-OH-VitD3) bestimmt. In Gebieten mit viel Sonnenscheindauer hat sich gezeigt, dass die Inzidenz bzw. Mortalität einiger Krebserkrankungen geringer ist (54). Bis jetzt wurde der direkte Einfluss des VitD3 Spiegels auf die Mortalität nur bei Brust-, Darm-, oder Prostatakrebs untersucht (55). Eine statistisch signifikante Risikoreduktion der Mortalität bei einem hohen VitD3 Spiegel hat sich aber nur beim kolorektalen Karzinom gezeigt (56). Beim Pankreaskarzinom hat eine Studie aus den USA postuliert, dass ein hoher VitD3 Spiegel das Risiko, an einem Pankreaskarzinom

zu erkranken, reduziert. Ein zu hoher Spiegel durch supplementäre Ernährung soll aber einen gegensätzlichen Effekt haben. Die protektive Wirkung des VitD3 wird über den Einfluss auf proapoptotische, antiangiogene, immunmodulierende und die Zelldifferenzierung fördernde Stoffwechselwege erklärt (57). Eine prospektive Fall-Kontroll Studie aus Finnland ist zu einem anderen Ergebnis gekommen. Zwar senkt eine erhöhte Sonnenexposition die Mortalität bei Pankreaskarzinom, aber eine 25-OH-VitD3 Konzentration von über 65,5 nmol/l im Blut fördert die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Pankreaskarzinoms (58). VitD3 wurde in der Literatur noch nicht als prognostischer Marker für die TTP und das OS beschrieben.

#### 1.4 Struktur der erhobenen Daten

Dieser Punkt dient der besseren Einordnung der erhobenen Daten und soll einen Überblick darüber geben, warum diese Daten erhoben worden sind.

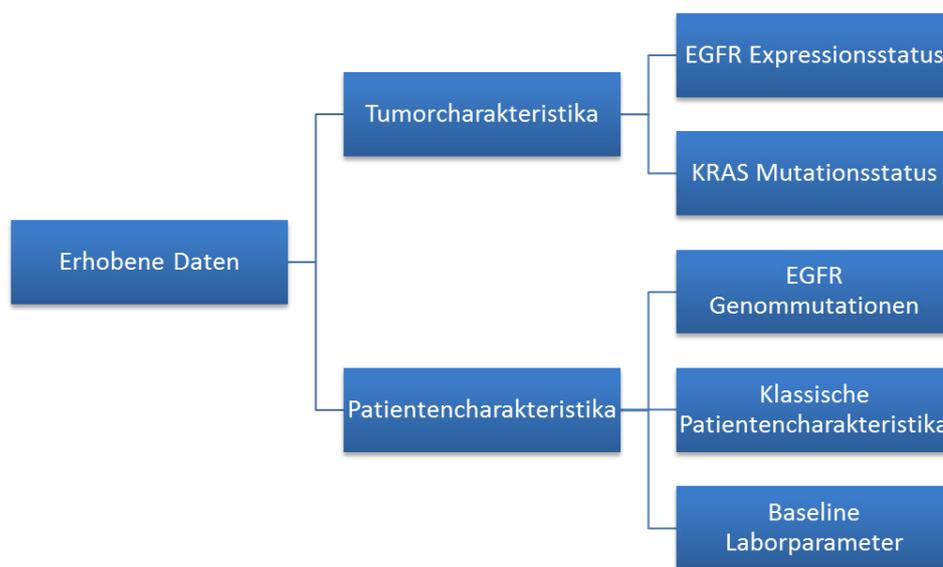


Abbildung 2 Flowchart zur Struktur der Daten

In der obigen Abbildung sieht man, dass 2 große Datenblöcke betrachtet worden sind. Auf der einen Seite die Tumorcharakteristika und auf der anderen Seite die Patientencharakteristika.

Zu den Tumorcharakteristika gehören der EGFR Expressions- und der KRAS Mutationsstatus. Unter dem Oberbegriff der Patientencharakteristika lassen sich die aus

dem Genom der Patienten bestimmten EGFR Genommutationen (CA Repeats Intron 1, EGFR Polymorphismen -216/-191/497 und PIK3CA/AKT1 Haplotypen), die klassischen Patientencharakteristika wie zum Beispiel Alter und ECOG Status und die Baseline Laborparameter (Serum-Albumin, CEA, CA 19-9 usw.) einordnen.

Um trotz der großen Datenfülle eine Struktur in der Arbeit aufrecht zu erhalten, wurden in allen Teilen zuerst die Tumorcharakteristika betrachtet, gefolgt von den EGFR Genommutationen, den klassischen Patientencharakteristika und den Baseline Laborparametern. Da es bereits eine breite Studienlage zu klassischen Patientencharakteristika gibt, liegt der Fokus dieser Arbeit auf den anderen Teilbereichen.

## **1.5 Zielsetzung der Arbeit**

In diversen Studien hat sich gezeigt, dass ein Eingriff in den EGFR Signaltransduktionsweg mit EGFR Inhibitoren das Outcome von palliativ behandelten Patienten verschiedener Tumorentitäten verbessern kann. Dieser Erfolg ist aber möglicherweise abhängig vom KRAS Mutationsstatus (59). Deshalb ist es wichtig, zuallererst den prognostischen Einfluss des EGFR Expressions- und des KRAS Mutationsstatus der Tumorzellen auf den Verlauf der Erkrankung zu betrachten. Im Anschluss daran soll untersucht werden, inwieweit der KRAS Mutationsstatus einen prädiktiven Einfluss auf den palliativen Therapieerfolg mit EGFR Inhibitoren bzw. mit einer herkömmlichen Chemotherapie hat. Als Erfolg wird eine Verlängerung der TTP bzw. des OS unter palliativer Therapie gewertet. Dies geschieht in dieser Arbeit für das fortgeschrittene Pankreaskarzinom.

Zusätzlich zu diesen beiden Merkmalen wurden in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Ulm EGFR Polymorphismen im Genom der Patienten analysiert. Dazu zählen neben der Anzahl der CA Repeats im Intron 1 die Promotervarianten -216 Guanin/Thymin (G/T) sowie -191 Cytosin/Adenin (C/A) und eine Missense Mutation an Stelle 497 des EGFR Gens (497 G/A). Zusätzlich wurden die Patienten bezüglich des PIK3CA und AKT 1 Gens in jeweils 5 verschiedene Haplotypen eingeordnet. Einige dieser Marker zeigten am Patientenkollektiv der Universität Ulm, welches sich teilweise mit dem dieser Arbeit überschneidet einen prognostischen Einfluss auf das Auftreten von Hautausschlag unter EGFR-I Therapie und das mediane Gesamtüberleben (60).

Deshalb soll auch der Einfluss dieser genetischen Polymorphismen und Haplotypen im Genom der Patienten im Hinblick auf eine eventuelle prognostische Rolle bewertet werden.

In dieser Arbeit wurde zu Beginn der palliativen Erstlinientherapie CA 19-9 zusammen mit einer Reihe von anderen Blutwerten bestimmt (Serum-Albumin, CEA, CYFRA 21-1, Haptoglobin, SAA, 25-OH-VitD3). Abgesehen von CA 19-9 wurden diese Marker nicht oder nicht ausreichend auf ihre prognostische Aussagekraft beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom untersucht. Deshalb sollen sie als prognostische Faktoren univariat und multivariat in Bezug auf die TTP und da OS bewertet werden.

Zudem wurde ein prognostischer Score nach dem Modell von Ishii et al. auf das Patientenkollektiv dieser Arbeit angewandt und modifiziert (61).

Das Ziel der Arbeit ist es, die prognostische Bedeutung von molekularen Biomarkern des EGFR Signaltransduktionswegs und Serum-Tumormarkern beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zu untersuchen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patienten

Bei allen Patienten musste die Diagnose eines exokrinen Adenokarzinoms des Pankreas durch eine Gewebeprobe histologisch gesichert sein. Die klinischen Daten wurden nur für diejenigen Patienten erhoben, die sich im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium befanden und ihre palliative Erstlinientherapie ab Februar 2009 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III im Klinikum der Universität München (Standort Großhadern) erhielten. Als fortgeschrittene Erkrankungsstadien wurden folgende gewertet:

- Lokal fortgeschritten: Es sind keine Fernmetastasen vorhanden, aufgrund seines lokal ausgedehnten Wachstums kann der Tumor aber nicht chirurgisch entfernt werden.
- Primär metastasiert: Bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind Fernmetastasen radiologisch oder histologisch nachgewiesen.
- Initial operabel mit Tumorrezidiv: Bei Erstdiagnose wurde das Pankreaskarzinom in kurativer Absicht chirurgisch und in einigen Fällen mit adjuvanter Chemotherapie behandelt. Das Tumorrezidiv äußerte sich in Form eines Lokalrezidivs oder über Fernmetastasen.

Nach einer Studie von Hashimoto et al. ist es möglich, ein Tumorrezidiv als fortgeschrittenes Erkrankungsstadium zu werten und mit den Stadien „lokal fortgeschritten“ und „metastasiert“ in einer Kategorie zusammenzufassen (62). Zu Beginn der palliativen Erstlinientherapie wurden bei den Patienten verschiedene Laborparameter erhoben (im Folgenden als Baseline Marker bezeichnet). Der klinische Verlauf der Patienten bis zum Beginn der palliativen Therapie wurde retrospektiv, d.h. durch die Auswertung der Akten nachvollzogen. Die in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten wurden durch die fortlaufende Vergabe von Nummern pseudonymisiert. Der Beobachtungszeitraum der Patienten endete am 10.01.2012.

Tabelle 2 Ein- und Ausschlusskriterien

---

**Einschlusskriterien:**

---

- Histologisch gesicherte Diagnose eines exokrinen Pankreaskarzinoms im fortgeschrittenen Stadium.
  - Palliative Erstlinientherapie am Klinikum Großhadern.
  - Die Baseline Daten zu Beginn der palliativen Erstlinientherapie müssen vorhanden sein.
  - Lückenlose Erhebung aller erhaltenen Therapien.
- 

**Ausschlusskriterien**

---

- Keine palliative Chemotherapie.
  - Zeitgleiche zweite onkologische Erkrankung.
  - Endokrine Tumore des Pankreas.
  - Auswärtige Erhebung der Baseline Daten.
- 

Bei allen Patienten wurden folgende klinische Daten erhoben: Studienzugehörigkeit, Geschlecht, Geburtsdatum, Größe, Rauchstatus, aktuelles Gewicht, Ausgangsgewicht, ECOG Status, Diabetes Familienanamnese, parenterale Ernährung, KRAS Status, EGFR-Expressionsstatus, verschiedene Mutationen im EGFR Gen, Datum des Baseline Labors, Baseline Marker (Albumin, CEA, CA 19-9, CYFRA 21-1, Haptoglobin, SAA, LDH, CRP, Leukozyten, Hämoglobin, 25-OH-VitD3), Datum der Erstdiagnose, Erkrankungsstadium bei Erstdiagnose (lokal fortgeschritten, metastasiert, operabel), TNM Stadium, Grading, Lokalisation der Fernmetastasen, Operation (Datum und Resektionsstatus), Datum des Tumorrezidivs, Lokalisation des Rezidivs, sonstige Therapie, Erkrankungsstadium zu Beginn der palliativen Therapie (lokal fortgeschritten, metastasiert), Lokalisation der Metastasen bei Beginn der palliativen Therapie und das Datum des Progresses unter palliativer Therapie. Darüber hinaus wurden die verschiedenen Chemo- bzw. Radiochemotherapien (maximal 5) mit Datum der ersten und letzten Gabe, Wirkstoff und Zyklenzahl beobachtet. Die Daten der ersten palliativen Therapie wurden nochmals gesondert eingegeben.

Die Patienten haben im Rahmen verschiedener Studien (u.a. Nukleosomenstudie, DermaToxGen-Studie und weitere) bzw. durch die Teilnahme am Projekt „Der Informative Patient“ der Datenerhebung zugestimmt. Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine prospektive Studie. Zu Beginn des Beobachtungszeitraums wurden die

Patienten- und Tumorcharakteristika sowie die Baseline Laborparameter erhoben. Im Verlauf wurden dann die verschiedenen Therapiezyklen und Endpunkte hinzugefügt.

## **2.2 Methoden**

Alle Untersuchungen bezüglich des EGFR und KRAS Status aus Tumorproben wurden vom Pathologischen Institut der Universität München (Standort Innenstadt und Großhadern) durchgeführt. Eine Ausnahme davon ist die Analyse des EGFR Gens, diese wurde in Kooperation mit der Universität Ulm aus dem Genom peripherer Blutzellen erstellt. Sowohl die Bestimmung der Tumormarker als auch aller weiteren laborchemischen Parameter wurde vom Institut für klinische Chemie der Universität München am Standort Großhadern durchgeführt.

### **2.2.1 EGFR und KRAS Status**

Der EGFR Expressionsstatus der Tumorzellen einer Probe wurde vom Pathologischen Institut der Universität München (Standort Großhadern) unter Zuhilfenahme eines immunhistochemischen Verfahrens bestimmt. Im ersten Schritt kommt es dabei zu einer immunologischen Reaktion zwischen einem Antigen des EGFR Rezeptors auf dem Tumorgewebe und einem spezifischen monoklonalen Antikörper. Der zweite Schritt besteht in der Detektion der entstandenen Antigen-Antikörper Verbindungen. Dazu wird ein indirektes Verfahren über eine chemische Zwischenreaktion eingesetzt. Die Ankoppelung von Brückenmolekülen, die gegen den Primärantikörper gerichtet sind, ermöglicht es hierbei, dass eine größere Zahl an Markermolekülen im Bereich des Antigens gebunden werden kann und die Farbreaktion entsprechend stärker ausfällt. Beim Pankreaskarzinom gibt es keine exakte Definition was genau mäßige und starke EGFR Expression bedeutet. In Anlehnung an das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom, bei dem es einen festen Score gibt, wurde dieser verwendet, um zwischen mäßiger und starker EGFR Expression zu unterscheiden. Der ImmunHistoChemistry (ICH) Score setzt sich aus der Farbintensität und der Anzahl der positiven Tumorzellen zusammen. Die folgende Tabelle zeigt, wie genau sich der Score zusammensetzt (63).

Tabelle 3 EGFR IHC Score

Farbintensität		% der EGFR positiven Tumorzellen
0		0
1+	X	25
2+		50
3+		100

**IHC Score = [1 x (% Zellen 1+) + 2 x (% Zellen 2+) + 3 x (% Zellen 3+)]**

Das maximale Ergebnis ist ein EGFR IHC Score von 300 Punkten. Bei Werten von <200 spricht man von mäßiger, bei Werten von  $\geq 200$  von starker EGFR Expression.

Die molekularpathologische KRAS Mutationsanalyse an den Tumorproben wurde vom Pathologischen Institut der Universität München (Standort Innenstadt) durchgeführt. Dazu werden Tumorzellen mit Hilfe einer Mikrodisektion aus der Tumorprobe selektiert. Aus diesen Zellen isoliert man anschließend die DNS, die später unter Zuhilfenahme einer PCR vervielfältigt wird. Durch die verwendeten Primer wird das Exon 2 des KRAS Gens amplifiziert, welches auch die Codone 12 und 13 enthält. Diese sind meist von der Mutation betroffen und ausschlaggebend für das Therapieansprechen mit EGFRIs (39). Anschließend wird die Mutationsbestimmung mittels Pyro-Sequenzierung durchgeführt. Durch den anschließenden Vergleich mit dem Wildtyp können Mutationen erkannt werden. Für diese Arbeit wurde nur zwischen dem Zustand „mutiert“ und „nicht mutiert“ unterschieden. Welches Codon betroffen war, spielte keine Rolle.

### 2.2.2 EGFR Genanalyse

Eine Analyse des EGFR Gens aus dem Genom der Patienten wurde in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Ulm, im Rahmen der DermaToxGen-Studie, durchgeführt. Mittels des QIAamp DNA Blood Mini Kits (Quiagen, Hilden, Germany) wurde das Genom der Patienten aus Blutzellen einer peripheren Vollblutprobe isoliert. Der CA-Repeat Bereich des Intron 1 im EGFR Gen wurde durch, von Nomura et al. publizierte Primer, markiert und durch eine PCR amplifiziert (64). Im Anschluss wurde eine Gelelektrophorese durchgeführt und unter Zuhilfenahme eines ABI 3130xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Darmstadt, Germany) ausgewertet. In Anlehnung an die

Literatur wurde ein Cutoff bei 16 CA Wiederholungen gewählt. Allele mit  $\leq 16$  CA-Repeats werden als short (s) bezeichnet, solche mit mehr als 16 Wiederholungen als long (l). Daraus ergeben sich die Allelkombinationen (s/s), (s/l) und (l/l) (65).

Alle anderen Genotypen wurden durch ein KASPar® SNP Genotyping System (KBioscience, Hoddesdon, UK) bestimmt. Die Bestimmung der Allele wurde von einem ABI 7300 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, USA) unter Zuhilfenahme des zugehörigen Auswertungsprotokolls durchgeführt. Dabei handelte es sich um 2 verschiedene Promotervarianten und einen Single Nucleotid Polymorphismus (SNP) im EGFR Gen sowie eine Haplotypenanalyse des PIK3CA und des AKT 1 Gens. Im EGFR Gen wurden die Promotervarianten -216 G/T und -191 C/A untersucht. Der SNP befand sich an Stelle 497 und wird als 497 G/A bezeichnet. Die erste Base beschreibt immer das Allelepaar des Wildtyps und an zweiter Stelle steht die mutierte Base. Im Falle von -216 G/T handelt es sich folglich bei der Basenkombination G/G um den Wildtyp und bei G/T und T/T um die Mutation. Für das PIK3CA und das AKT 1 Gen wurden jeweils 5 verschiedene Haplotypen definiert. Einen Überblick über die genaue Zusammensetzung der Haplotypen und mehr Information darüber, welche Stellen der Gene zur Haplotypbestimmung herangezogen wurden und wie genau sich diese zusammensetzten, finden sich im Anhang (siehe 12.5).

### 2.2.3 Tumormarker und 25-OH-VitD3

Für die Bestimmung der Tumormarker CA 19-9, CEA und CYFRA 21-1 wurde das Elecsys® 1010/2010 Tisch-Analysegerät von Roche verwendet (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland). Das Elecsys® System arbeitet mit einer Elektro-Chemie-Lumineszenz in Verbindung mit der Streptavidin-Biotin-Technologie, die auf dem Sandwich Prinzip basiert und folgende Schritte umfasst:

- Erste Inkubation: 10µl der Probe bilden zusammen mit einem biotinylierten monoklonalen tumormarkerspezifischen Antikörper und einem mit Ruthenium-Komplex markierten monoklonalen tumormarkerspezifischen Antikörper einen Sandwich Komplex.

- Zweite Inkubation: Streptavidin beschichtete Mikropartikel werden hinzugegeben. Aufgrund der Biotin-Streptavidin Wechselwirkung bindet der Sandwich-Komplex an die Festphase.
- Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt. Dort werden die Mikropartikel durch magnetische Wechselwirkungen auf die Oberfläche der Elektrode fixiert. Ungebundene Komponenten werden mit ProCell entfernt.
- Durch Anlegen einer Spannung kommt es zu einer Chemie-Lumineszenzmission, die mittels eines Photomultipliers gemessen wird.
- Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2-Punkt Kalibrierung und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Barcode Masterkurve gerätespezifisch generiert.

Auch der 25-OH-VitD3 Spiegel wird im Elecsys® Analysegerät bestimmt. Das Testprinzip entspricht dem der Tumormarker.

#### **2.2.4 SAA und Haptoglobin**

Die Messung von Serum Amyloid A, einem Akute-Phase Protein, erfolgte am BN ProSpec® Analyser von Siemens (Siemens AG, München/Berlin, Deutschland) nach folgendem Verfahren:

- Der Probe werden Polystyriol Partikel, die mit Antikörpern gegen SAA beladen sind, hinzugefügt.
- In Anwesenheit von SAA bilden sich Immunkomplexe, an denen eingestrahktes Licht gestreut wird.
- Die Intensität des Streulichts ist abhängig von der SAA Konzentration. Die Auswertung erfolgt mittels einer Eichkurve, die mit bekannten Konzentrationen erstellt wurde.

Die Haptoglobinmessung erfolgte nach demselben Prinzip im gleichen Analysegerät. Haptoglobin ist ein Hämoglobin-bindendes Protein. Bei Hämolyse fällt der Haptoglobinspiegel verbrauchsbedingt ab.

#### **2.2.5 Weitere laborchemische Parameter**

Die Bestimmung der Lactatdehydrogenase erfolgte durch das Analysegerät Olympus AU2700 (Beckman Coulter, früher Olympus Diagnostics, Krefeld, Deutschland). Dieser

Apparat arbeitet nach dem Prinzip der Spektralphotometrie. Die Analyse umfasst folgende Schritte:

- Mischen der Probe mit R1-Reagenz (Laktat).
- Zugeben der R2-Reagenz ( $\text{NAD}^+$ ) als Coenzym und Start der Reaktion.
- Die LDH katalysiert die Oxidation von Laktat zu Pyruvat, während gleichzeitig  $\text{NAD}^+$  zu NADH reduziert wird.
- Die NADH Konzentration wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 340nm gemessen. Sie ist direkt proportional zur LDH Aktivität in der Probe und damit zu seiner Konzentration. Die genauen Werte werden mit Hilfe einer Eichkurve bestimmt.

Die Bestimmung des CRP Werts fand im gleichen Analyseautomaten statt. Es handelt sich um ein turbidimetrisches Verfahren. Die R1-Reagenz ist ein Puffer, bei der R2-Reagenz handelt es sich um mit Latexpartikeln verbundene monoklonale CRP-Antikörper. Bei der sich an die Reaktion anschließenden turbidimetrischen Messung ist die Lichtabsorption direkt proportional zur CRP Konzentration.

Das kleine Blutbild wurde durch einen Sysmex XE 2100 Hematology Analyzer (Sysmex, Deutschland) ausgewertet. Das Gerät arbeitet mit dem Widerstandsprinzip (Impedanz) und der Durchflusszytometrie. Die Messung des Hämoglobinspiegels erfolgt durch die Natrium-Lauryl-Sulfat-Hämoglobin-Methode (photometrische Bestimmung). Die Zahl der Leukozyten wird mittels Fluoreszenz-Durchflusszytometrie bestimmt.

Zur Bestimmung der Serum-Albumin Konzentration wurde ein Roche Hitachi 717 Automatic Analyzer verwendet. Als Reagenz wurde ALB plus der Firma Roche verwendet. Das Prinzip dieser Messung beruht auf einer Komplexbildung. Bei einem pH-Wert von 4,1 bildet das Albumin zusammen mit Bromcresolgrün einen blau-grünen Komplex. Dann wird die Farbintensität der Lösung, die direkt proportional zur Serum-Albumin Konzentration ist, photometrisch bestimmt und anhand einer Eichkurve ausgewertet.

## **2.3 Angewandte Statistik**

Für die statistische Auswertung der Datenbank wurde die Software SPSS eingesetzt (Statistical Package for the Social Science Version 19.0). Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde ab einem p-Wert von  $\leq 0,05$  sowohl für die Kaplan-Meier-Methode als auch für die Cox-Regression angenommen.

### **2.3.1 Medianes Gesamtüberleben und Zeit bis zur Tumorprogression**

Als medianes Gesamtüberleben (OS) wurde die Zeitdifferenz zwischen dem Beginn der palliativen Erstlinientherapie und dem Todesdatum gewertet. War ein Patient am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben, wurde der Zeitpunkt des letzten Patientenkontakts ermittelt und die Angabe zensiert.

Um die Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) zu berechnen, musste ein Fortschreiten der Erkrankung radiologisch festgestellt und nach den RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) als „Progressive Disease“ gewertet werden (66). Fehlte eine Staginguntersuchung und damit der radiologisch gesicherte Progress, wurde das Enddatum der palliativen Erstlinientherapie als Endpunkt gewertet und die Zeitspanne zensiert. Wurde bei Erstlinientherapie wegen Unverträglichkeit eine Komponente eines Chemotherapieschemas weggelassen oder das Schema geändert, so wurde die fortgeführte Chemotherapie als palliative Erstlinientherapie gewertet.

### **2.3.2 Statistische Methoden**

Um Überlebenszeitanalysen durchzuführen, wurde die Kaplan-Meier Methode verwendet (67). Sie vergleicht die Zugehörigkeit zu verschiedenen Gruppen mit der Zeit bis zum Auftreten eines bestimmten Ereignisses und kann diese graphisch darstellen. Um das Verfahren weniger anfällig für Verfälschung durch extreme Werte zu machen, werden die Mediane und nicht die Mittelwerte betrachtet. Ein Vorteil dieser Methode ist, dass am Ende des Beobachtungszeitraums das Ereignis nicht eingetreten sein muss. Man spricht dann von einer zensierten Beobachtung und der Betreffende wird von diesem Zeitpunkt an nicht mehr bei der Berechnung der bedingten Überlebenswahrscheinlichkeit berücksichtigt.

Der Log-Rang-Test eignet sich für den Vergleich der Überlebenszeiten zwischen verschiedenen Gruppen. Er ist das Standardverfahren für Gruppenvergleiche in klinischen Studien. Mit diesem nicht-parametrischen Test lässt sich statistisch

überprüfen, ob das Mortalitätsrisiko in 2 oder mehr Gruppen unterschiedlich ist und das Ergebnis graphisch mit Hilfe eines Kaplan-Meier Schätzers darstellen (68).

Um den Einfluss einer Gruppen- oder Therapiezugehörigkeit auf die Auftretenswahrscheinlichkeit eines bestimmten Ereignisses zu quantifizieren, wurde das univariate Cox-Regressionsmodell angewandt (auch proportionales Hazard Modell genannt). Bei der Zielvariablen handelt es sich in diesem Fall um zensierte Überlebenszeiten (OS) oder die zensierte Zeit bis zum Progress (TTP). Eine wichtige Voraussetzung für dieses Modell ist die Annahme, dass der Effekt der verschiedenen Variablen auf das Überleben über die Zeit konstant ist. Der  $\text{Exp}(B)$  ist der Wert, um den sich das Risiko für ein Ereignis verändert, wenn die untersuchte Variable um eine Einheit steigt.  $\text{Exp}(B)$  wird auch als Hazard Ratio bezeichnet (HR). Im einfachsten Fall bezieht sich die HR auf eine binäre Merkmalsausprägung, also z.B. die KRAS Mutation (Wildtyp vs. Mutation). Ein Wert von 1 lässt das Risiko unverändert. Ist der Wert  $> 1$  steigt das Risiko für ein Ereignis, ist der Wert  $< 1$  nimmt das Risiko ab. In dieser Arbeit wurde bei binären Merkmalen immer die letztgenannte Einflussgröße als Referenzkategorie verwendet. Im obigen Beispiel bedeutet ein HR von 1,50 folglich, dass Patienten mit KRas Mutation ein um 50% höheres Risiko für das Auftreten des Ereignisses (Progress/Tod) haben. Dieses Modell konnte auch auf nicht-binäre Merkmale angewandt werden. So konnten zum Beispiel Blutwerte auch linear und für den Fall, dass es viele Ausreißer gibt, auch logarithmiert in die Analyse eingehen.

Um zu zeigen, welche Rolle ein Merkmal bei einem Patienten mit bestimmter Therapie spielt, wurde eine Treatment Kovariaten Interaktion (TKI) durchgeführt. Dabei geht es um die Darstellung eines Zusammenhangs von Therapie in Kombination mit einem anderen Merkmal auf die Zielvariable. Falls ein Merkmal einen Einfluss auf das Outcome bei einer bestimmten Therapie hat, wird es prädiktiv genannt. Bei der TKI werden die Merkmale Therapie und ein Merkmal dichotomisiert und im Anschluss daran miteinander über eine neue Variable verbunden. Für die Kaplan-Meier Methode werden die Merkmalskombinationen neu codiert, wohingegen sie für die Cox-Regressionsanalyse miteinander multipliziert werden. Die nachfolgende Tabelle zeigt das Verfahren am Beispiel der palliativen Erstlinientherapie und dem KRAS Status. Die neuen Variablen werden dann über die Kaplan-Meier Methode und den Log-Rang Test bzw. die Cox-Regression in Bezug auf die TTP oder das OS hin analysiert. Wenn kein

signifikanter Unterschied vorliegt, ist das untersuchte Merkmal nicht prädiktiv für die Therapie. Dennoch kann es einen prognostischen Einfluss auf den Erkrankungsverlauf haben.

*Tabelle 4 Treatment Kovariaten Interaktion*

<b>Palliative Erstlinientherapie</b>	<b>KRAS Status</b>	<b>TKI für Kaplan-Meier</b>	<b>TKI für Cox-Regression</b>
0	0	1	0
0	1	2	0
1	0	3	0
1	1	4	1
0=Chemotherapie	0=Wildtyp		
1=Chemotherapie + EGFR	1=Mutation		

Multivariate Analysen wurden mit dem Cox- Regressionsmodell und der Methode „Rückwärts schrittweise (Likelihood Quotient)“ berechnet. Nur Variablen, die in der univariaten Analyse ein Signifikanzniveau von 0,05 oder besser ( $p \leq 0,05$ ) aufwiesen, wurden multivariat untersucht. Im Anschluss wurden rückwärts schrittweise nacheinander die Nicht-signifikanten Variablen mit einem p-Wert von kleiner als 0,05 aus dem Modell entfernt. Am Ende verblieben im Modell nur noch statistisch signifikante Variablen oder Variablen, deren p-Wert unter 0,05 lag. Diesen konnte dann ein unabhängiger prognostischer Stellenwert in Hinblick auf den Endpunkt (Progress/Tod) zugeschrieben werden.

Im Anschluss an die multivariaten Analysen wurde ein prognostischer Index für das mediane Gesamtüberleben in Anlehnung an eine Arbeit von Hiroshi Ishii aus dem Jahr 1996 berechnet (61). Dazu wurden alle statistisch signifikanten prognostischen Parameter aus der multivariaten Analyse herangezogen. Der Wert eines jeden prognostischen Faktors wurde mit dem dazugehörigen Korrelationskoeffizienten multipliziert und die Ergebnisse wurden wiederum addiert. Abhängig vom prognostischen Index wurden die Patienten dann in 3 verschiedene Gruppen unterteilt, die unter Zuhilfenahme des Log-Rang Tests auf ihr unterschiedliches medianes Gesamtüberleben hin untersucht wurden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientencharakteristika

#### 3.1.1 Übersicht

Tabelle 5 Übersicht der Patientencharakteristika zu Beginn der palliativen Therapie

Charakteristik	n= (%)
<b>Patienten</b>	59
<b>Alter (Jahre) bei pall. Behandlungsbeginn</b>	
Median	69
Range	39 – 84
<b>Alter (Jahre) bei Erstdiagnose</b>	
Median	68
Range	39 - 83
<b>Geschlecht</b>	
männlich	33 (55,9%)
weiblich	26 (44,1%)
<b>Studienzugehörigkeit (Mehrfachnennung möglich)</b>	
DermaToxGen	32 (54,2%)
Nukleosomen	18 (30,5%)
andere Studien	16 (27,1%)
keine (Informativer Patient)	17 (28,8%)
<b>Raucherstatus</b>	
Nichtraucher	22 (37,3%)
Raucher/Extraucher	23 (39,0%)
keine Angabe	14 (23,7%)
<b>Diabetes Familienanamnese</b>	
negativ	11 (18,6%)
positiv	9 (15,3%)
keine Angabe	39 (66,1%)
<b>Gewichtsverlust vor Beginn der palliativen Therapie</b>	
nein	13 (22,0%)
ja	42 (71,2%)
keine Angabe	4 (6,8%)
<b>Parenterale Ernährung</b>	
keine parenterale Ernährung	57 (96,6%)
parenterale Ernährung	2 (3,4%)
<b>Tumorerkrankung in der Vorgeschichte</b>	
nein	53 (89,8%)
ja	6 (10,2)
<b>Stadium bei Erstdiagnose</b>	

resektabel	11 (18,6%)
lokal fortgeschritten	12 (20,3%)
metastasiert	36 (61,0%)
<b>Stadium bei Beginn der palliativen Therapie</b>	
lokal fortgeschritten	11 (18,6%)
metastasiert	48 (81,4%)
<b>Tumorlokalisation</b>	
Pankreaskopf	33 (55,9%)
Pankreaskörper- und/oder schwanz	26 (44,1%)
<b>ECOG Status</b>	
ECOG 0 + 1	47 (79,7%)
ECOG 2 + 3	11 (18,6%)
keine Angabe	1 (1,7%)
<b>Histologie</b>	
Adenokarzinom	59 (100%)
<b>Grading</b>	
G1 + G2	18 (30,5%)
G3	36 (61%)
keine Angabe	5 (8,5%)
<b>UICC Stadium bei Erstdiagnose</b>	
Stadium I + II	17 (28,8%)
Stadium III + IV	42 (71,2%)

Insgesamt wurden nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien 59 Patienten der Medizinischen Klinik III in Großhadern in die Analyse einbezogen. Das mediane Alter bei palliativem Behandlungsbeginn lag bei 69 Jahren und mit einer Spannweite von 45 Jahren zwischen 39 und 84 Jahren. 33 Patienten waren männlich, 26 Patienten waren weiblichen Geschlechts.

71,2% der Patienten haben an Studien teilgenommen. Der Rest hat sich im Rahmen des Projektes „Der Informativen Patient“ bereiterklärt, dass persönliche Daten pseudonymisiert zu Forschungszwecken genutzt werden können. Die beiden größten Studien waren die DermaToxGen und die Nukleosomen Studie mit 32 bzw. 18 Patienten.

23 Patienten waren Raucher oder Exraucher, wohingegen 22 Patienten nie geraucht haben. Eine positive Diabetes Familienanamnese hatten 9 Patienten, eine negative 11. Nahezu 2/3 der Patienten konnten dazu keine Angabe machen. Im Monat vor Beginn der palliativen Therapie verloren 71% der Patienten an Gewicht. Bei 22% blieb das

Gewicht konstant oder nahm sogar zu. 6 Patienten hatten in ihrer medizinischen Vorgeschichte bereits mit einer bösartigen Tumorerkrankung zu kämpfen.

Der Primärtumor befand sich bei 56% der Patienten im Pankreaskopf. Bei den restlichen Patienten saß er im Pankreaskörper- und/oder schwanz. Bei Diagnosestellung war der Pankreastumor in 19% der Fälle resektabel. Die Mehrheit der Patienten befand sich jedoch schon im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium. Lokal fortgeschritten war die Erkrankung bei 12 Patienten. Bei 36 Patienten lagen bereits bei Erstdiagnose Metastasen vor. Bei Beginn der palliativen Erstlinientherapie war die Erkrankung bei 11 Patienten lokal fortgeschritten und bei 48 Patienten metastasiert. Die Lokalisation der Metastasen zu Beginn der palliativen Therapie veranschaulicht nachfolgende Abbildung. Unter Sonstige zusammengefasst sind jeweils ein Fall mit Hautmetastasen, Hirnmetastasen sowie Metastasen in Leber, Lunge und Peritoneum.

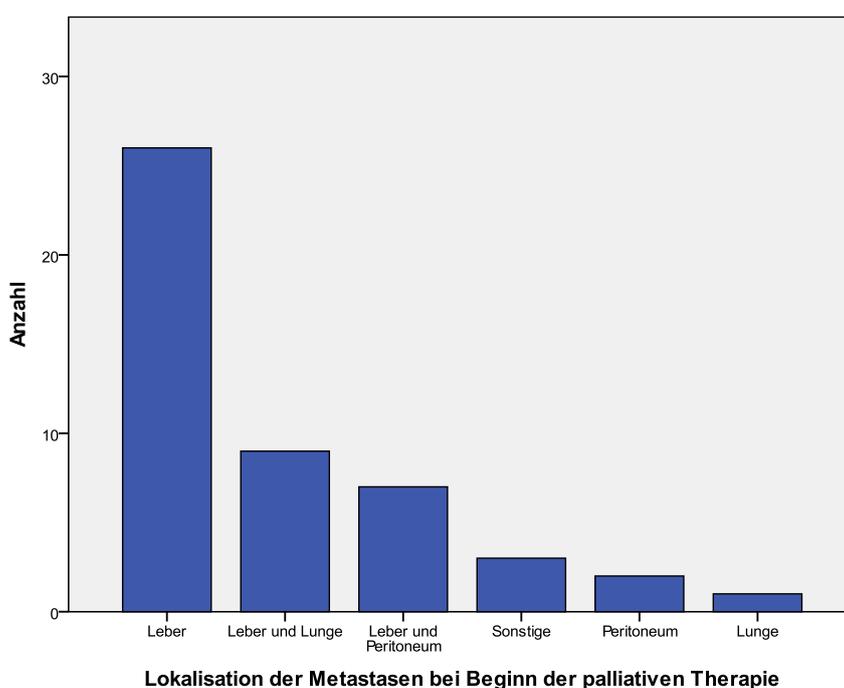


Abbildung 3 Lokalisation der Metastasen bei Beginn der palliativen Therapie

Der Mehrheit der Patienten befand sich in einem guten bis mäßigen Allgemeinzustand (ECOG 0 + 1 entsprechend einem KPS von mindestens 70%). 11 Patienten waren in schlechtem Zustand (ECOG 2 + 3 entsprechend einem KPS von 30 – 60%), wobei kein Patient abhängig von intensivmedizinischen Maßnahmen war (ECOG 4 entsprechend einem KPS von 20% oder weniger).

Die histologische Untersuchung zeigte bei allen Patienten, dass es sich um ein Adenokarzinom handelte. In 1/3 der Fälle war das Gewebe gut bis mäßig differenziert (G1 + G2), bei den anderen 2/3 fand sich ein schlecht differenziertes Karzinom (G3). Anaplastische (G4) oder nicht beurteilbare Tumore (G9) fanden sich nicht.

Bei 42 Patienten befand sich die Erkrankung bei Diagnose bereits im UICC Stadium III oder IV, das heißt es lagen bereits Metastasen vor oder der Primärtumor hat Gefäße infiltriert. 17 Patienten befanden sich im UICC Stadium I oder II. Unter Punkt 12.2 im Anhang finden sich die entsprechenden Einteilungen im TNM System.

### 3.1.2 Vorbehandlungen und Therapien

*Tabelle 6 Behandlung vor Beginn der palliativen Therapie*

Art der Vorbehandlung	Anzahl der Patienten (n)			
		R0	11 (18,6%)	
<b>OP in kurativer Absicht</b>	16 (27,1%)	Resektionsstatus R1	4 (6,8%)	
			Rx	1 (1,7%)
<b>adjuvante Chemotherapie</b>	10 (17,2%)			
<b>OP trotz Fernmetastasen</b>	2 (3,4%)			
<b>Keine Vorbehandlung</b>	31 (52,5%)			

Bei 16 Patienten wurde vor Beginn der palliativen Therapie bereits eine Operation in kurativer Absicht durchgeführt. Im Anschluss an die OP erhielten 10 Patienten eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin. 31 Patienten bekamen keine Behandlung vor der palliativen Erstlinientherapie. Tabelle 6 gibt zusätzlich noch einen Überblick über den Resektionsstatus. R0 bedeutet, dass im Resektat weder makroskopisch noch mikroskopisch ein Tumorrest zu erkennen ist. R1 heißt, dass mikroskopisch Tumorgewebe im Absetzungsrand gefunden wurde. Rx steht hier für „Resektionsstatus unbekannt“.

Tabelle 7 Zusammenfassung der palliativen Erstlinientherapien

<b>keine palliative Erstlinientherapie</b>		
<b>(n=1)</b>		
		Gemcitabin (n=15)
	Chemotherapie	FOLFOX 6 (n=6)
	(n=27)	FOLFIRINOX (n=5)
		CO-1.01 (n=1)
<b>palliative Erstlinientherapie</b>		
<b>(n=58)</b>		
		Gemcitabin und Erlotinib (n=23)
	Chemotherapie + EGFR	Gemcitabin und RAD-001 (n=6)
	(n=31)	Capecitabin und Erlotinib (n=1)
		Gemcitabin und BAY 86-9766 (n=1)

Für die Auswertungen wurde die palliative Erstlinientherapie in zwei Hauptgruppen unterteilt. Auf der einen Seite gab es Patienten, die nur eine Chemotherapie erhielten. Unabhängig davon wie viele Substanzen kombiniert worden sind, wird dieser Therapiearm in der weiteren Arbeit als „Chemotherapie“ bzw. „Chemo“ bezeichnet. Auf der anderen Seite gab es Patienten, die zusätzlich zur Chemotherapie Substanzen erhielten, welche in den EGFR Signaltransduktionsweg auf verschiedenen Ebenen eingreifen. Dieser Therapiearm wird im Folgenden „Chemotherapie + EGFR“ bzw. „EGFR“ genannt. Insgesamt bekamen 27 Patienten eine Chemotherapie und 31 Patienten zusätzlich EGFR's. Welche Substanzen bzw. Chemotherapieschemata benutzt worden sind, zeigt Tabelle 7. Bei CO-1.01 handelt es sich um eine Gemcitabin ähnliche Substanz, die den Zellkern der Tumorzelle human equilibrative nucleoside transporter-1 (hENT1) unabhängig erreicht. Hinter dem Namen RAD-001 verbirgt sich der mTor Inhibitor Everolimus. Bei BAY 86-9766 handelt es sich um Refametinib, ein Wirkstoff der den MAPK Signaltransduktionsweg und damit eine weitere Endstrecke des EGFR blockiert.

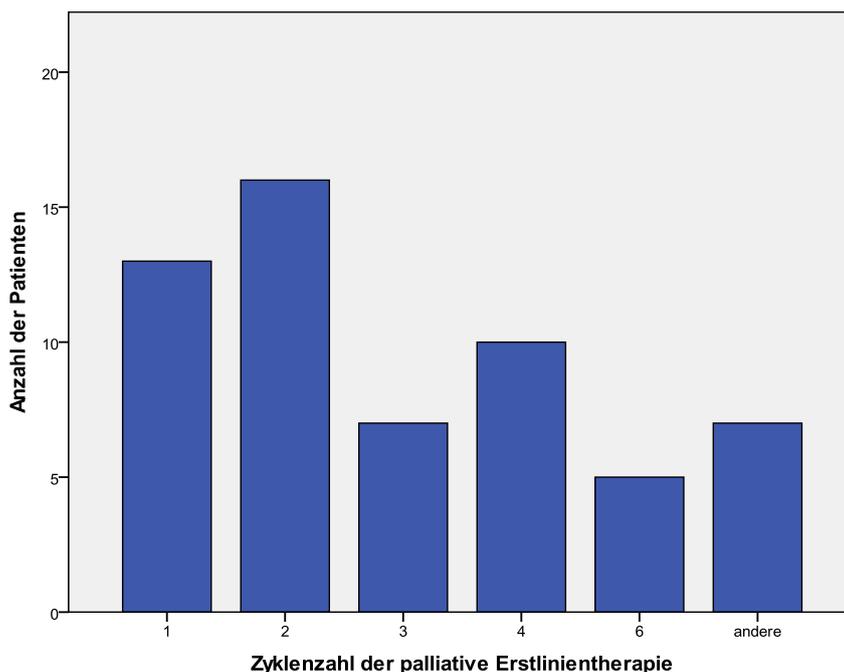


Abbildung 4 Zyklenzahl der palliativen Erstlinientherapie

Im Median erhielten die Patienten 2,5 Zyklen ihrer palliativen Erstlinientherapie. Der Range reichte von 1 Zyklus bis hin zu 12 Zyklen. Die größten Gruppen bildeten die Patienten mit 1, 2 und 4 Zyklen mit insgesamt 66% des Kollektivs. Einen genaueren Überblick über die Zyklenzahl im Patientenkollektiv verschafft Abbildung 3. Unter dem Balken „andere“ finden sich Patienten mit 5,8,9 oder 12 Zyklen der palliativen Erstlinientherapie.

21 Patienten erhielten nur eine palliative Erstlinientherapie. 42% der Erkrankten (n=25) bekamen eine Zweitlinientherapie verabreicht. 7 Patienten erhielten eine dritte palliative Therapie. Eine Viertlinientherapie wurde bei 3, eine Fünftlinientherapie bei 2 Patienten begonnen.

### 3.1.3 EGFR und KRAS Status

Bei mehreren Patienten aus dem Kollektiv wurde das Tumorgewebe auf den EGFR Expressions- bzw. den KRAS Mutationsstatus untersucht. Eine Analyse hinsichtlich des EGFR Status liegt bei 28 Patienten vor. Bei 36 Patienten wurde das Genom des Tumors auf KRAS Mutationen untersucht.

Im Hinblick auf die EGFR Expression zeigte sich, dass im Gewebe nur eines einzigen Patienten keine EGFR Expression vorlag. Bei 43% der Patienten fand sich eine mäßige und bei 54% der Patienten eine starke EGFR Expression. Von den untersuchten Patienten war 1/3 bezüglich des KRAS Status Wildtyp und bei den restlichen 2/3 lag eine Mutation im KRAS Gen der Tumorzellen vor.

*Tabelle 8 Übersicht über den EGFR und KRAS Status*

	Untersuchte Patienten (n)	Ausprägung	n (gültige Prozent)
<b>EGFR Expression</b>	28	keine Expression	1 (3,6%)
		mäßige Expression	12 (42,9%)
		starke Expression	15 (53,6%)
<b>KRAS Status</b>	36	Wildtyp	12 (33,3%)
		Mutation	24 (66,7%)

### 3.1.4 EGFR Genanalyse

Im Rahmen der DermaToxGen Studie wurden bei 29 Patienten in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Ulm weitere Analysen des EGFR Gens durchgeführt. Die Genanalysen im Rahmen der DermaToxGen Studie wurden nicht an Tumorproben, sondern an Zellen im Vollblut durchgeführt. Untersucht wurden die Zahl der CA Repeats, die Promotervarianten -216 G/T und -191 C/A und der SNP 497 G/A. Beim PIK3CA und AKT 1 Gen wurden jeweils 5 Haplotypen bestimmt.

*Tabelle 9 Verteilung der CA Repeats*

Länge der CA Repeats	Anzahl der Patienten (n)	Mediane Anzahl der CA Wiederholungen
(s/s)	4 (13,8%)	Auf beiden Chromosomen: 36 Spannweite: 31 - 41
(s/l)	15 (51,7%)	
(l/l)	10 (34,5%)	

s – short ( $\leq 16$  Wiederholungen)  
l – long (ab inklusive 17 Wiederholungen)

Im Kollektiv der untersuchten Patienten hatten 4 Personen auf beiden Chromosomen weniger als 16 bzw. genau 16 CA Wiederholungen. 15 Patienten hatten auf einem Chromosom mehr als 16 und auf dem anderen bis zu 16 Repeats. Diese Gruppe machte mit 51,7% den größten Anteil aus. Auf beiden Chromosomen mehr als 16 Wiederholungen hatten 10 Patienten. Der Median lag bei 36 Repeats auf beiden Chromosomen, was einem Median von 18 Wiederholungen auf einem Chromosom entspricht. Die Spannweite reichte von 31 bis 41 CA Repeats.

*Tabelle 10 EGFR Genanalyse*

	<b>-216 G/T</b>	<b>-191 G/T</b>	<b>497 G/A</b>
<b>Wildtyp</b>	17 Patienten (58,6%)	19 Patienten (65,5%)	12 Patienten (41,4%)
<b>Mutation</b>	12 Patienten (41,4%)	10 Patienten (34,5%)	17 Patienten (58,6%)

Die Analyse der Daten über die beiden Promotervarianten und den SNP des EGFR Gens hat gezeigt, dass 17 von 29 Patienten den genetischen Wildtyp in der Promoterregion -216 G/T haben. Bei 12 Patienten fand sich auf mindestens einem Chromosom die Mutation. Hinsichtlich der anderen Promoterregion ließen sich 19 Patienten dem Wildtyp zuordnen und bei 10 Patienten stieß man auf eine Mutation im genetischen Locus -191 G/T. Für den SNP 497 G/A fanden sich 12 Patienten mit Wildtyp und 17 Patienten mit einer Mutation auf mindestens einem Chromosom.

Für den Einfluss auf die TTP und das OS wurden dichotomisierte Daten der Haplotypen des PIK3CA und AKT 1 Gens genutzt. Es interessierte nur, ob ein Patient einen bestimmten Haplotyp besaß oder nicht. Ob er auf einem oder 2 Chromosomen anzutreffen war, spielte keine Rolle. Am Beispiel des PIK3CA Haplotypen 1 gab es 22 Patienten, bei denen dieser Haplotyp mindestens auf einem Chromosom anzutreffen war. Im Gesamtkollektiv kam er insgesamt 29-mal vor. Das heißt, man kann davon ausgehen, dass 7 Patienten diesen Haplotypen auf beiden Chromosomen besaßen. Einen Überblick über die genaue Anzahl der Haplotypen im analysierten Kollektiv von 29 Patienten und die dichotomisierten Daten liefert die nachfolgende Tabelle.

Tabelle 11 Überblick Haplotypen

PIK3CA							Gesamt
<b>Haplotypen</b>	H1	H2	H3	H4	H5	H andere	
<b>Häufigkeit</b>	29	12	9	4	0	4	58
<b>Dichotomisiert</b>	22	12	8	4	0	4	
AKT1							Gesamt
<b>Haplotypen</b>	H1	H2	H3	H4	H5	H andere	
<b>Häufigkeit</b>	26	10	5	9	7	1	58
<b>Dichotomisiert</b>	21	10	4	8	6	1	

**Häufigkeit:** Die absolute Anzahl der Chromosomen im Kollektiv, die diesen Haplotyp tragen (29 Patienten – 58 Chromosomen).

**Dichotomisiert:** Anzahl der Patienten, die mindestens auf einem ihrer Chromosomen diesen Haplotyp besitzen. Mehrfachzählung von Patienten möglich.

### 3.1.5 Übersicht über die Baseline Marker

Das Vorhandensein einer Baseline Laboruntersuchung galt als Einschlusskriterium in diese Arbeit. Deshalb sind die obligatorischen Parameter CEA, CA 19-9, LDH, CRP, Leukozyten und Hämoglobin für alle 59 Patienten vorhanden. Die anderen Parameter wie CYFRA 21-1, Haptoglobin, SAA und VitD3 wurden nicht von Beginn im Februar 2009 an erhoben, sondern kamen nach und nach dazu. Deshalb sind die Daten hierfür nicht bei allen Patienten vorhanden.

Tabelle 12 Übersicht über die Baselinemarker

Baselinemarker	Einheit	Median	Spannweite	Gültige Werte
<b>Serum-Albumin</b>	[g/dl]	4,2	3,0 – 5,1	51
<b>CEA</b>	[ng/ml]	5,7	0,6 – 1145,0	59
<b>CA 19-9</b>	[U/ml]	1191,0	2,6 – 336000,0	59
<b>CYFRA 21-1</b>	[ng/ml]	4,9	1,2 – 462,0	39
<b>Haptoglobin</b>	[g/l]	2,2	0,3 – 4,6	50
<b>SAA</b>	[mg/l]	21,6	1,0 – 818,0	43

<b>LDH</b>	[U/l]	210,0	117,0 – 1195,0	59
<b>CRP</b>	[mg/dl]	2,1	0,1 – 17,7	59
<b>Leukozyten</b>	[1/ $\mu$ l]	8100	3800 – 24600	59
<b>Hämoglobin</b>	[g/dl]	12,5	9,7 – 16,8	59
<b>25-OH-VitD3</b>	[ng/ml]	19,9	10 - 42	35

Der Median des Serum-Albumins betrug 4,2 g/dl bei einer Spannweite von 3,0 bis 5,1 g/dl. Der CEA Wert wurde in [ng/ml] angegeben und lag im Median bei 5,7 ng/ml mit einem minimalen Wert von 0,6 ng/ml und einem maximalen Wert von 1145,0 ng/ml. Der mediane CA 19-9 Wert lag bei 1191,0 U/ml mit einer Range von 2,6 bis 336000,0 U/ml. Der Median des vom Bronchialkarzinom bekannten Tumormarkers CYFRA 21-1 lag bei 4,9 ng/ml. Der minimale Wert war 1,2 ng/ml, der maximale war 462,0. CYFRA 21-1 wurde in der Einheit [ng/ml] angegeben. Der Haptoglobin Spiegel lag zwischen 0,3 und 4,6 g/l mit einem Median bei 2,2 g/l. Die Spannweite des SAA Werts reichte von 1,0 bis 818,0 mg/l und lag im Median bei 21,6 mg/l. Die Mediane von LDH und CRP waren bei 210,0 U/l bzw. bei 2,1 mg/dl. Die Range von CRP ging von 0,1 bis 17,7 mg/dl und die von LDH reichte von 117,0 bis 1195,0 U/l.

Die Leukozytenzahl wurde pro Mikroliter bestimmt, deshalb werden die Leukozyten in 1/ $\mu$ l angegeben. Der Median befand sich im Normbereich bei 8100 pro  $\mu$ l und reichte von 3800 bis hin zu 24600 pro  $\mu$ l in der Spitze. Das Hämoglobin befand sich im Median ebenfalls im Normbereich und zwar bei 12,5 g/dl. Der Tiefstwert lag bei 9,7 g/dl und der Höchstwert bei 16,8 g/dl. Das 25-OH-VitD3 war erst ab einem Spiegel von 10 ng/ml zu bestimmen. Deshalb reicht die Spannweite von 10 bis zu 42 ng/ml. Der Median liegt bei 19,9 ng/ml. Die Normwerte der erhobenen Parameter sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

*Tabelle 13 Normwerte der Baselinemarker*

<b>Baselinemarker</b>	<b>Normwerte</b>	<b>Einheit</b>
<b>Serum-Albumin</b>	3,5 – 5,0	[g/dl]
<b>CEA</b>	$\leq$ 3,5	[ng/ml]
<b>CA 19-9</b>	$\leq$ 37	[U/ml]

<b>CYFRA 21-1</b>	≤ 3,3	[ng/ml]
<b>Haptoglobin</b>	0,30 – 2,05	[g/l]
<b>SAA</b>	≤ 5,0	[mg/l]
<b>LDH</b>	≤ 250	[U/l]
<b>CRP</b>	≤ 0,5	[mg/dl]
<b>Leukozyten</b>	4000 – 11000	[1/μl]
<b>Hämoglobin</b>	14 – 18	[g/dl]
<b>25-OH-VitD3</b>	20 - 100	[ng/ml]

Quelle: Normwerte des Instituts für klinische Chemie  
(Klinikum der Universität München)

### 3.1.6 Gesamtüberleben und Zeit bis zur Tumorprogression

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die verschiedenen Überlebenszeiten.

*Tabelle 14 TTP, OS, Gesamtüberleben ab Erstdiagnose und 1-Jahres Überlebensrate*

	<b>Median</b>	<b>Spannweite</b>
<b>Time to Progression (TTP)</b>	2,5 Monate	0 – 29,2 Monate
<b>Overall Survival (OS)</b>	6,1 Monate	0,5 – 29,2 Monate
<b>Gesamtüberleben ab Erstdiagnose</b>	8,3 Monate	1,1 – 42,0 Monate
<b>1-Jahres Überlebensrate ab ED</b>	39%	

Das mediane Gesamtüberleben (OS) der Patienten betrug ab Beginn der palliativen Erstlinientherapie 6,1 Monate. Die Spannweite lag zwischen einem halben und 29,2 Monaten. Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression errechnete sich zu 2,5 Monaten. Ein Patient hatte bereits am ersten Tag seiner palliativen Therapie einen Progress. Deshalb liegt die Range zwischen 0 und ebenfalls 29,2 Monaten. Das Gesamtüberleben ab Erstdiagnose betrug im Median 8,3 Monate. Die 1-Jahres Überlebensrate ab Erstdiagnose lag bei 39%.

Tabelle 15 TTP und OS nach Therapiegruppen

	Median	Spannweite
<b>TTP</b>		
Chemotherapie	3,0 Monate	0 – 18,1 Monate
Chemotherapie + EGFR	2,1 Monate	0,2 – 29,2 Monate
<b>OS</b>		
Chemotherapie	5,9 Monate	0,5 – 21,8 Monate
Chemotherapie + EGFR	6,2 Monate	1,5 – 29,2 Monate

Tabelle 15 zeigt die TTP und das OS der Patienten abhängig von Therapiegruppenzugehörigkeit. Wählte man die Zeit bis zum Tumorprogress als Endpunkt, dann lebten Patienten der Gruppe „Chemotherapie“ im Median 3,0 Monate und Patienten der Gruppe „EGFR“ 2,1 Monate. Für das mediane Gesamtüberleben waren es 5,9 Monate für Angehörige der Gruppe „Chemotherapie“ und 6,2 Monate für Angehörige der Gruppe „EGFR“.

### 3.2 Prognostischer Einfluss der Tumorcharakteristika

In diesem Abschnitt wurde mit Hilfe einer Kaplan-Meier Analyse und des Log-Rang Tests der Einfluss der Tumorcharakteristika EGFR Expressionsstatus und KRAS Mutationsstatus auf die TTP und auf das OS untersucht. Diese Daten stammen aus Untersuchungen von Tumorproben der Patienten.

#### 3.2.1 Univariate Analyse der Tumorcharakteristika EGFR Expressions- und KRAS Mutationsstatus

Tabelle 16 TTP abhängig von den Tumorcharakteristika EGFR/KRAS Status

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (TTP)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>KRAS Status</b>				
Wildtyp (12)	3,5 (2,9 – 4,0)	0,378	0,66 (0,26 – 1,67)	0,381
Mutation (24)	4,0 (3,2 – 4,7)			
<b>EGFR Expression</b>				
Keine bis mäßig (13)	3,9 (3,0 – 4,9)	0,982	1,00 (0,34 – 2,88)	0,982
stark (15)	3,8 (2,5 – 5,0)			
<b>KRAS Status (Chemo)</b>				
Wildtyp (6)	5,3 (2,3 – 8,3)	0,875	0,89 (0,21 – 3,74)	0,875
Mutation (11)	3,6 (0 – 8,1)			

<b>KRAS Status (EGFRI)</b>				
Wildtyp (6)	3,5 (3,0 – 3,9)	0,056	0,22 (0,04 – 1,18)	0,077
Mutation (13)	4,0 (3,8 – 4,1)			
<b>EGFR Expression (Chemo)</b>				
keine/mäßig (3)	5,3 (2,5 – 8,1)	0,778	1,30 (0,21 – 8,03)	0,779
stark (9)	3,4 (2,2 – 4,6)			
<b>EGFR Expression (EGFRI)</b>				
keine/mäßig (10)	3,5 (1,1 – 5,8)	0,407	1,96 (0,39 – 9,82)	0,415
stark (6)	3,8 (0,7 – 6,8)			

Bei Patienten, die keine der untersuchten Mutationen im KRAS Gen hatten, waren es im Median 3,5 Monate bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Für diejenigen, die Mutationen im Codon 11 bzw. 12 des KRAS Gens besaßen, lag die mediane Zeitspanne bis zum Progress bei 4,0 Monaten. Der Unterschied war bei einem p-Wert von 0,957 nicht signifikant. In der Cox Regressionsanalyse ergab sich ein erniedrigtes Risiko für Patienten mit KRAS Mutation, welches keine statistische Signifikanz aufwies (HR=0,66; p=0,381). In der Subgruppe „Chemotherapie“ hatte der Wildtyp eine mediane TTP von 5,3 Monaten und der mutierte Typ eine von 3,6 Monaten. Der p-Wert lag bei 0,875 und damit war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Im Cox Modell ergab sich kein Unterschied hinsichtlich des Risikos, einen Progress zu bekommen (HR=0,89). Dieses Ergebnis lag bei einem Signifikanzniveau von 0,875. In der Subgruppe „Chemotherapie + EGFRI“ dauerte es für KRAS Wildtyp Patienten im Median 3,5 Monate bis zum Progress, für die Mutierten waren es 4,0 Monate bei einem p-Wert, der mit 0,056 knapp die statistische Signifikanz verfehlte. Das Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung lag bei den KRAS Mutierten unter dem der Wildtyp Patienten (HR=0,22). Auch diese Risikoreduktion war statistisch nicht signifikant (p=0,077).

Für Patienten, die keine oder eine mäßige EGFR Expression hatten, lag die mediane Zeit bis zum Tumorprogress bei 3,9 Monaten. Im Vergleich dazu dauerte es bei starker EGFR Expression 3,8 Monate (p-Wert = 0,982). Das Risiko zwischen diesen beiden Gruppen war identisch (HR=1,00; p=0,982). In der Subgruppe „Chemotherapie“ hatten Patienten mit keiner oder leichter EGFR Expression mehr Zeit bis zum Progress als die, die eine starke EGFR Expression zeigten (5,3 vs. 3,4 Monate). Der Unterschied hatte ein Signifikanzniveau von 0,778 und erreichte damit keine statistische Signifikanz. Das

Risiko für einen Progress war für Patienten mit starker EGFR Expression höher (HR=1,30), aber statistisch nicht signifikant ( $p=0,779$ ). Patienten der Subgruppe „Chemotherapie + EGFR“ hatten bei keiner/mäßiger Expression 3,5 Monate und bei starker Expression 3,8 Monate bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Der p-Wert betrug 0,407. In der Cox-Regression ergab sich der Wert 1,96 ( $p\text{-Wert} = 0,415$ ) als HR.

*Tabelle 17 OS abhängig von den Tumorcharakteristika EGFR/KRAS Status*

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (OS)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>KRAS Status</b>				
Wildtyp (12)	5,8 (0 – 12,6)	0,957	0,98 (0,44 – 2,20)	0,957
Mutation (24)	7,1 (3,5 – 11,7)			
<b>EGFR Expression</b>				
Keine bis mäßig (13)	8,3 (4,8 – 11,8)	0,626	1,25 (0,51 – 3,03)	0,627
stark (15)	5,0 (3,8 – 6,1)			
<b>KRAS Status (Chemo)</b>				
Wildtyp (6)	14,1 (0 – 28,9)	0,687	1,32 (0,34 – 5,15)	0,688
Mutation (11)	13,9 (1,8 – 26,1)			
<b>KRAS Status (EGFR)</b>				
Wildtyp (6)	5,6 (4,6 – 6,5)	0,872	0,92 (0,33 – 2,55)	0,872
Mutation (13)	7,1 (3,5 – 10,7)			
<b>EGFR Expression (Chemo)</b>				
keine/mäßig (3)	14,1 (/)	0,444	2,27 (0,26 – 19,51)	0,456
stark (9)	4,5 (3,8 – 5,2)			
<b>EGFR Expression (EGFR)</b>				
keine/mäßig (10)	5,8 (2,6 – 9,0)	0,254	1,95 (0,61 – 6,30)	0,262
stark (6)	5,0 (3,3 – 6,6)			

Hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens erwies sich keines der Merkmale als statistisch signifikant. Für den KRAS Status ergab sich in der Kaplan-Meier Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen den KRAS Wildtyp und KRAS mutierten Patienten (5,8 vs. 7,1 Monate;  $p=0,957$ ). Auch bezüglich des Risikos zu versterben ergab sich keine Unterschied zwischen den Gruppen (HR=0,98;  $p=0,957$ ). In der Subgruppe „Chemotherapie“ hatten Patienten ohne KRAS Mutation ein ähnliches medianes Gesamtüberleben wie solche mit Mutation (13,9 vs. 14,1 Monate;  $p=0,687$ ). Patienten mit KRAS Mutation hatten im Cox Modell ein höheres Sterberisiko (HR=1,32), welches aber statistisch nicht signifikant war ( $p=0,688$ ). In der Subgruppe

„Chemotherapie + EGFR“ ergab sich kein signifikanter Unterschied des KRAS Status bezüglich des medianen Gesamtüberlebens (5,6 vs. 7,1 Monate;  $p=0,872$ ). Auch das Risiko zu versterben war zwischen den Gruppen ähnlich ( $HR=0,92$ ;  $p=0,872$ ).

Eine starke EGFR Expression brachte ein niedrigeres medianes Gesamtüberleben mit sich als keine bzw. eine nur mäßig ausgeprägte Expression (5,0 vs. 8,2 Monate). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p=0,626$ ). Das Risiko zu versterben war bei einer starken EGFR Expression höher, aber nicht signifikant ( $HR: 1,25$ ;  $p=0,456$ ). In der Subgruppe „Chemotherapie“ lag das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit keiner/mäßiger über dem von Patienten mit starker Expression (14,1 vs. 4,5 Monate). Das Ergebnis war wiederum statistisch nicht signifikant ( $p=0,444$ ). Auch ergab sich ein erhöhtes Risiko für Patienten mit starker EGFR Expression, was jedoch nicht die benötigte statistische Signifikanz aufwies ( $HR: 2,27$ ;  $p=0,456$ ). In der Subgruppe „Chemotherapie und EGFR“ gab es keinen Unterschied bezüglich des EGFR Expressionsstatus (5,8 vs. 5,0 Monate;  $p=0,254$ ). Es zeigte sich für Patienten, deren Tumor eine starke Rezeptorexpression hat, ein HR von 1,95. Auch diese Risikozunahme war statistisch nicht signifikant ( $p=0,262$ ).

### 3.2.2 Treatment Kovariaten Interaktion zwischen Therapie und KRAS Status

Um zu untersuchen, inwieweit der KRAS Mutationsstatus der Tumorzellen eine prädiktive Rolle beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom einnimmt, wurde eine Treatment Kovariaten Interaktion zwischen den beiden Therapiegruppen „Chemotherapie“ und „Chemotherapie + EGFR“ durchgeführt. Die Funktionsweise dieses Modells ist genauer im Teil „Statistische Methoden“ beschrieben (siehe 2.3.2). Zuerst wurden die verschiedenen Gruppen bezüglich der Zeit bis zum Tumorprogress betrachtet.

*Tabelle 18 Treatment Kovariaten Interaktion für die Zeit bis zum Tumorprogress (TTP)*

Treatment Kovariaten Interaktion (n=)	Kaplan-Meier Analyse (TTP)	
	Monate (95% KI)	p-Wert Log-Rang Test
<b>Chemotherapie x KRAS Wildtyp (6)</b>	5,3 (2,8 – 8,4)	0,443
<b>Chemotherapie x KRAS Mutation (11)</b>	3,6 (0 – 8,1)	

<b>Chemotherapie + EGFRi x KRAS Wildtyp (6)</b>	3,5 (3,0 – 3,9)
<b>Chemotherapie + EGFRi x KRAS Mutation (13)</b>	4,0 (3,8 – 4,1)

In der Treatment Kovariaten Interaktion haben sich bezüglich der TTP keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapiegruppen in Abhängigkeit vom KRAS Mutationsstatus gezeigt ( $p=0,443$ ). In der Gruppe „Chemotherapie“ betrug die mediane Zeit bis zum Progress bei KRAS Wildtypen 5,3 Monate. Wer in dieser Gruppe eine KRAS Mutation aufwies, hatte 3,6 Monate bis zum Fortschreiten der Erkrankung. In der Therapieschiene „Chemotherapie + EGFRi“ lag die mediane Zeit bis zum Progress bei KRAS Wildtypen bei 3,5 Monaten und bei Patienten mit KRAS Mutation bei 4,0 Monaten.

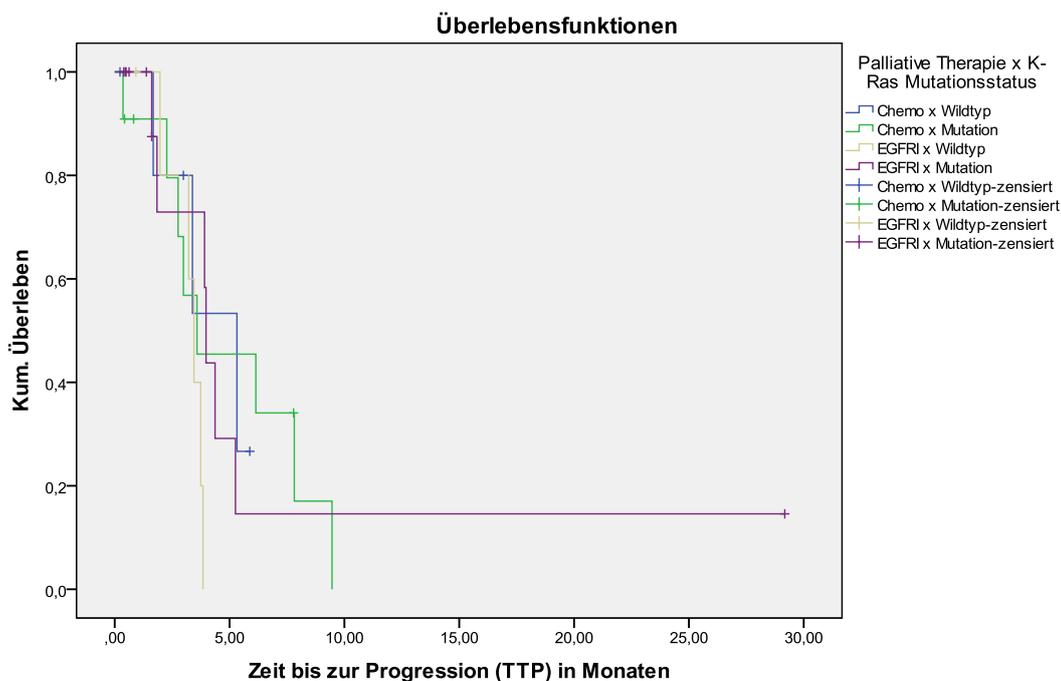


Abbildung 5 Überlebensfunktion (TTP in Monaten) für die TKI zwischen palliativer Therapie und dem KRAS Status

Auch in der Überlebensfunktion zeigt sich bezüglich der verschiedenen Treatment Kovariaten Interaktions-Gruppen kein Unterschied zwischen den Kurven.

In der Cox-Regression ergab sich kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die TTP. Patienten, die eine KRAS Mutation hatten und eine Chemotherapie zusammen mit

in den EGFR Signalweg eingreifenden Medikamenten bekamen, hatten kein verändertes Risiko für einen Progress, als der Rest des Patientenkollektivs (HR=0,84; p=0,699).

Das gleiche Modell wurde auch für das mediane Gesamtüberleben berechnet.

*Tabelle 19 Treatment Kovariaten Interaktion für das mediane Gesamtüberleben (OS)*

Treatment Kovariaten Interaktion (n=)	Kaplan-Meier Analyse (OS)	
	Monate (95% KI)	p-Wert Log-Rang Test
<b>Chemotherapie x KRAS Wildtyp (6)</b>	14,1 (0 – 28,9)	0,476
<b>Chemotherapie x KRAS Mutation (11)</b>	14,0 (1,8 – 26,1)	
<b>Chemotherapie + EGFR I x KRAS Wildtyp (6)</b>	5,6 (4,6 – 6,5)	
<b>Chemotherapie + EGFR I x KRAS Mutation (13)</b>	7,1 (3,5 – 10,7)	

In der obigen Tabelle wurden die 4 Treatment Kovariaten Interaktions-Gruppen auf Unterschiede ihres medianen Gesamtüberlebens hin untersucht. In der Gruppe Chemotherapie lebten Patienten mit KRAS Wildtyp ab Beginn der palliativen Therapie 14,1 Monate, bei denen mit einer KRAS Mutation waren es 14,0 Monate. Patienten, die zusätzlich zur Chemotherapie noch Erlotinib oder ähnliche Substanzen erhielten, lebten mit KRAS Wildtyp 5,7 Monate und mit einer KRAS Mutation 7,1 Monate. Zwischen den Gruppen findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt OS (p=0,476).

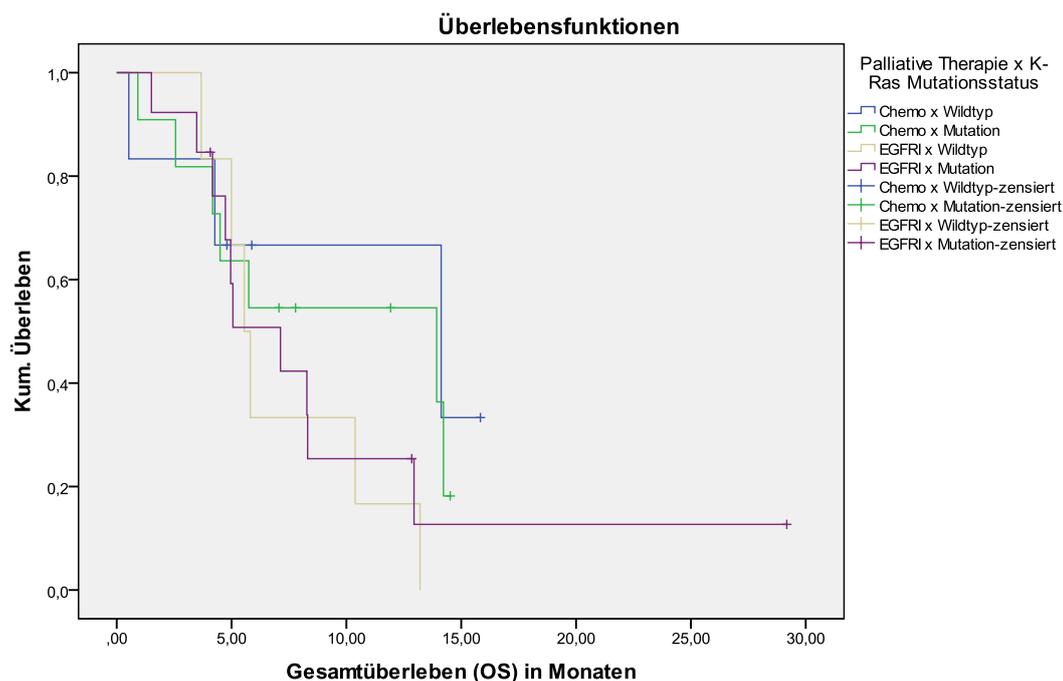


Abbildung 6 Überlebensfunktion (OS in Monaten) für die TKI zwischen palliativer Therapie und dem KRAS Status

In der graphischen Darstellung der Überlebensfunktionen zeigt sich, dass die Kurven im oberen Bereich ähnlich verlaufen, in der Mitte eine hohe Diversität aufweisen und im unteren Bereich wieder konvergieren. Ein dauerhafter Unterschied des medianen Gesamtüberlebens zwischen den Gruppen lässt sich auch graphisch nicht erkennen.

Das Ergebnis der Cox-Regressionsanalyse ergab ein geringfügig erhöhtes Risiko zu versterben zwischen der Gruppe „Chemotherapie + EGFRi x KRAS Mutation“ und den anderen 3 Gruppen (HR=1,25). Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ( $p=0,557$ ).

### 3.3 Prognostischer Einfluss von EGFR Genommutationen

In diesem Abschnitt wurden die Ergebnisse der EGFR Genanalyse aus dem Genom von Blutzellen der Patienten auf die gleichen Endpunkte hin untersucht. Bei diesen Patientencharakteristika handelte es sich um die Zahl der CA Repeats im Intron 1 des EGFR Gens, die Promoterregionen -216 G/T und -191 C/A, den Missense Polymorphismus 497 G/A und die Haplotypen des PIK3CA und AKT 1 Gens.

### 3.3.1 Univariate Analyse der EGFR Genotypen

Die verschiedenen EGFR Genotypen, die aus dem Genom peripherer Blutzellen stammen, wurden mittels Kaplan-Meier Analyse und einem univariaten Cox-Modell auf ihre prognostische Bedeutung beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom untersucht.

Table 20 TTP abhängig von den EGFR Genotypen

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier (TTP)	Analyse	Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)		p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)
<b>CA Repeats</b>				
(s/s) (4)	3,2 (1,2 – 5,3)	0,437	0,89 (0,48 – 1,65)	0,712
(s/l) oder (l/l) (25)	4,0 (2,9 – 5,0)			
<b>EGFR -216 G/T</b>				
GG (Wildtyp) (17)	4,4 (3,6 – 5,1)	0,598	1,26 (0,54 – 2,96)	0,599
GT oder TT (Mutation) (12)	3,2 (1,7 – 4,8)			
<b>EGFR -191 C/A</b>				
CC (Wildtyp) (19)	3,9 (3,2 – 4,6)	0,834	1,11 (0,43 – 2,87)	0,834
CA oder AA (Mutation) (10)	4,4 (0 – 9,5)			
<b>EGFR 497 G/A</b>				
GG (Wildtyp) (12)	4,3 (3,4 – 5,0)	0,209	1,77 (0,72 – 4,35)	0,216
GA oder AA (Mutation) (17)	3,5 (2,6 – 4,3)			
<b>EGFR Genotyp gesamt</b>				
Wildtyp (3)	6,4 (2,4 – 10,5)	0,406	1,68 (0,49 – 5,78)	0,412
Mutation (26)	3,8 (2,7 – 4,8)			
<b>EGFR Promoter Status</b>				
Wildtyp (9)	5,4 (1,7 – 9,1)	0,368	1,52 (0,61 – 3,82)	0,372
Mutation (20)	3,2 (1,4 – 5,1)			

Die Anzahl der CA Wiederholungen im Intron 1 des EGFR Gens hat hier keine prognostische Bedeutung auf die Zeit bis zur Tumorprogression. Die Gruppe mit weniger als 16 Wiederholungen auf beiden Allelen unterschied sich nicht signifikant von denen mit 17 oder mehr Wiederholungen auf mindestens einem ihrer Allele (3,2 vs. 4,0 Monate; p=0,437). Es zeigte sich keine Risikodiversität zwischen den beiden Gruppen (HR=0,89; p=0,712). Ob bei der Promoterregion -216 G/T der Wildtyp oder eine Mutation vorlag, hatte keinen Einfluss auf die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (4,4 vs. 3,2 Monate; p=0,598). Auch hinsichtlich ihres Risikos unterschieden sich die beiden Gruppen „Wildtyp“ und „Mutation“ nicht signifikant

(HR=1,26; p=0,599). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für die Promoterregion -191 C/A (Wildtyp: 3,9 vs. Mutation: 4,4 Monate; HR=1,11; p=0,834). Bei Patienten mit einer Missense Mutation an Stelle 497 des EGFR Gens trat der Progress im Median nach 3,5 Monaten auf, bei den Wildtyp Patienten waren es 4,3 Monate (p=0,209). Mit einer Mutation an diesem Genlokus hatte man ein 1,77 -fach erhöhtes Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung. Jedoch zeigte sich keine statistische Signifikanz (p=0,216). Wenn man alle 3 untersuchten Stellen im EGFR Gen betrachtete (-216, -191 und 497), dauerte es bis zum Progress bei Wildtyp Patienten 6,4 Monate und bei Patienten mit Mutation 3,8 Monate. Dieses Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,406 nicht signifikant. Auch das erhöhte Risiko von 1,68 hatte keine statistische Aussagekraft (p=0,412). Die Untersuchung der beiden Promoterregionen hat ergeben, dass Patienten, die in beiden Regionen den Wildtyp besitzen, 5,4 Monate bis zum Progress haben und es bei Patienten, bei denen in mindestens einer Promoterregion eine Mutation vorliegt, 3,2 Monate sind (p=0,368). Dieser Unterschied ist ebenso wenig signifikant, wie das Ergebnis des Cox Modells (HR=1,52; p=0,372).

*Tabelle 21 OS abhängig von den EFGR Genotypen*

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (OS)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>CA Repeats</b>				
(s/s) (4)	5,0 (2,9 – 7,1)	0,481	0,90 (0,49 – 1,66)	0,737
(s/l) oder (l/l) (25)	7,2 (3,9 – 10,4)			
<b>EGFR -216 G/T</b>				
GG (Wildtyp) (17)	7,1 (5,3 – 8,9)	0,766	1,13 (0,51 – 2,50)	0,766
GT oder TT (Mutation) (12)	6,2 (0 – 15,4)			
<b>EGFR -191 C/A</b>				
CC (Wildtyp) (19)	8,1 (2,1 – 14,0)	0,244	1,64 (0,71 – 3,79)	0,249
CA oder AA (Mutation) (10)	5,1 (2,2 – 8,0)			
<b>EGFR 497 G/A</b>				
GG (Wildtyp) (12)	11,3 (6,5 – 16,0)	<b>0,013</b>	2,86 (1,20 – 6,81)	<b>0,018</b>
GA oder AA (Mutation) (17)	5,0 (3,5 – 6,5)			
<b>EGFR Genotyp gesamt</b>				
Wildtyp (3)	23,3 ()	0,169	2,70 (0,62 – 11,70)	0,186
Mutation (26)	6,1 (3,4 – 8,7)			

**EGFR Promoter Status**

Wildtyp (9)	8,1 (5,4 – 10,8)	0,294	1,60 (0,66 – 3,87)	0,298
Mutation (20)	6,1 (3,5 – 8,6)			

Die Anzahl der CA Wiederholungen im EGFR Gen besaß auch bezüglich des medianen Gesamtüberlebens keine statistische Aussagekraft (5,0 vs. 7,2 Monate;  $p=0,482$ ). Das Sterberisiko stand in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Anzahl der Wiederholungen im Intron 1 ( $HR=0,90$ ;  $p=0,737$ ). Die Promoterregion -216 G/T spielte keine prognostische Rolle beim medianen Überleben. Der Wildtyp lebte noch 7,1 Monate, wohingegen die Patienten mit den Basen GT bzw. TT an Stelle -216 im Median 6,2 Monate lebten ( $p=0,766$ ). Ein Unterschied von 3 Monaten zeigte sich im medianen Gesamtüberleben zwischen den Patienten mit -191 Wildtyp (8,1 Monate) und Mutation (5,1 Monate). Diese Differenz war jedoch bei einem p-Wert von 0,244 statistisch nicht signifikant. Der Wildtyp an Stelle 497 des EGFR Gens zeigte eine mediane Überlebensdauer ab palliativem Therapiebeginn von 11,3 Monaten. Patienten, die an dieser Stelle die Basen GA oder AA aufwiesen, lebten nur 5,0 Monate. Dieser Unterschied erreichte statistische Signifikanz ( $p=0,013$ ). Das Risiko zu versterben war bei Patienten mit einer Mutation an dieser Stelle 2,86-mal höher als beim Wildtyp. Auch dieses Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,018 statistisch signifikant.

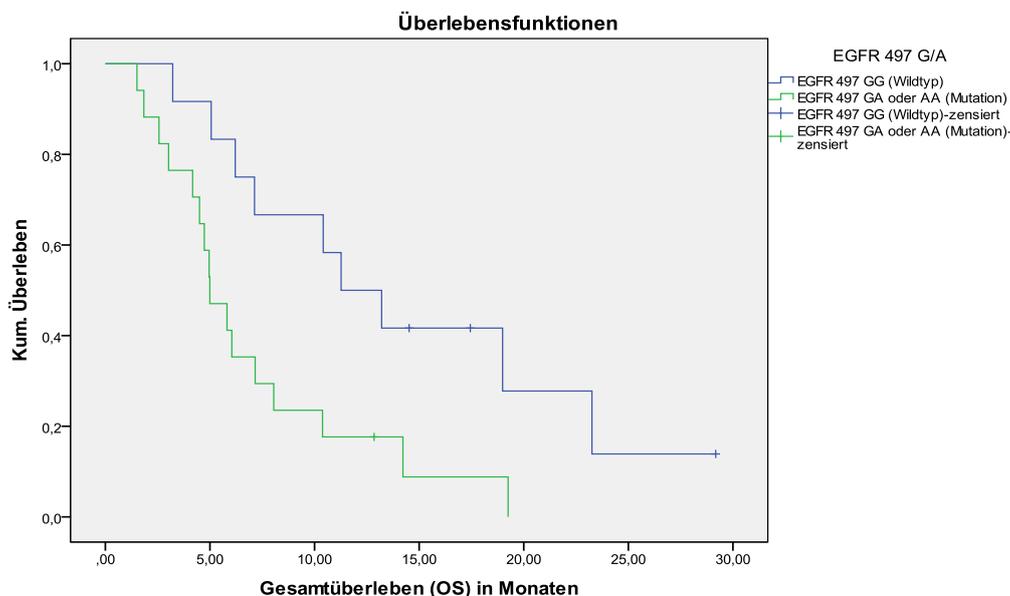


Abbildung 7 Überlebensfunktion (OS in Monaten) für EGFR 497 G/A

Die obige Abbildung zeigt den Kaplan-Meier Plot für das mediane Gesamtüberleben bezüglich des Mutationsstatus an Stelle 497 des EGFR Gens. Im Log-Rang Test hat sich eine statistische Signifikanz mit einem p-Wert von 0,013 gezeigt.

Für alle Mutationen im EGFR Gen zusammengenommen, zeigte sich ein medianes Überleben bei den Wildtyp Patienten von 23,3 Monaten und bei den Mutierten von 6,1 Monaten ( $p=0,169$ ). Das Risiko lag bei den Mutierten 2,70-mal über dem der Wildtypen, verfehlte aber die statistische Signifikanz ( $p=0,186$ ). Ähnlich sieht es aus, wenn man den EGFR Promoterstatus betrachtet. Patienten, die auf beiden Promoterregionen den Wildtyp trugen, lebten im Median 8,1 Monate. Patienten die in mindestens einer der beiden Promoterregionen eine Mutation trugen, lebten nur 6,1 Monate. Der Unterschied besitzt keine ausreichende statistische Genauigkeit ( $p=0,294$ ). Das Sterberisiko war bei den Mutierten nicht signifikant erhöht ( $HR=1,60$ ;  $p=0,298$ ).

### 3.3.2 Univariate Analyse der PIK3CA- und AKT 1 Haplotypen

Die unterschiedlichen PIK3CA- und AKT 1 Haplotypen aus dem Genom peripherer Blutzellen der Patienten wurden mittels Kaplan-Meier Analyse bezüglich ihrer prognostischen Rolle beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom untersucht. Einen Überblick, wie genau sich die Haplotypen zusammensetzen, geben die beiden Tabellen im Anhang (siehe 12.5). Da sich die 95%-Konfidenzintervalle in allen Fällen großflächig überschneiden und im Log-Rang Test kein Signifikanzniveau von unter 0,2 erreicht wird, wurde aufgrund mangelnder Aussagekraft auf die Cox-Regressionsanalyse verzichtet.

Tabelle 22 TTP abhängig vom PIK3CA Haplotyp

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (TTP)	
	Monate (95% KI)	p-Wert Log-Rang Test
<b>PIK3CA Haplotyp 1</b>		
kein Allel (7)	2,8 (1,5 – 4,0)	0,253
mindestens ein Allel (22)	4,2 (3,6 – 4,8)	
<b>PIK3CA Haplotyp 2</b>		
kein Allel (17)	4,4 (3,7 – 5,1)	0,271
mindestens ein Allel (12)	3,5 (0,03 – 6,9)	

<b>PIK3CA Haplotyp 3</b>		
kein Allel (21)	3,9 (2,9 – 4,9)	0,527
mindestens ein Allel (8)	3,8 (1,7 – 5,8)	
<b>PIK3CA Haplotyp 4</b>		
kein Allel (25)	4,0 (3,3 – 4,6)	0,443
mindestens ein Allel (4)	2,3 (1,6 – 3,0)	
<b>PIK3CA Haplotyp 5</b>		
kein Allel (29)	Da keine Fälle von „mindestens ein Allel“ vorliegen, ist eine Kaplan-Meier Analyse nicht möglich.	
mindestens ein Allel (0)		
<b>PIK3CA anderer Haplotyp</b>		
kein Allel (25)	4,0 (3,3 – 4,6)	0,544
mindestens ein Allel (4)	1,8 (0 – 4,2)	

Bei Patienten, die den PIK3CA Haplotyp 1 auf ihrem Genom nicht besaßen, dauerte es bis zum Fortschreiten der Erkrankung 2,8 Monate. Diesen Haplotyp mindestens einmal auf seinem Genom zu haben, war mit einer längeren Zeit bis zum Progress verbunden (4,2 Monate). Dieser Unterschied hat keine statistische Signifikanz ( $p=0,253$ ). Beim Haplotyp 2 zeigte sich in beiden Gruppen eine ähnliche Zeitspanne bis zum Progress (4,4 vs. 3,5 Monate;  $p=0,271$ ). Auch der Haplotyp 3 schien keine prognostische Bedeutung auf den Zeitpunkt des Progresses zu haben (3,9 vs. 3,8 Monate;  $p=0,527$ ). Patienten, die den Haplotyp 4 nicht trugen, hatten eine mediane Zeit bis zum Versagen der palliativen Erstlinientherapie von 4,0 Monaten. Bei Patienten, die diesen Haplotyp mindestens einmal besaßen, sind es 2,3 Monate. Die Differenz zwischen den beiden Gruppen war mit einem p-Wert von 0,443 statistisch nicht aussagekräftig. Für den Haplotyp 5 gab es keine Fälle von „mindestens ein Allel“ und deshalb war keine Analyse mittels Kaplan-Meier Methode möglich. Bei Patienten, die keinen „anderen“ Haplotyp trugen, dauerte es 4,0 Monate bis zum Fortschreiten der Erkrankung und bei denen, die noch andere Ausprägungen des PIK3CA Gens trugen, waren es 1,8 Monate. Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p=0,544$ ).

Keiner der hier betrachteten PIK3CA Haplotypen hatte einen prognostischen Einfluss auf die Zeit bis zum Tumorprogress.

Tabelle 23 OS abhängig vom PIK3CA Haplotyp

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (OS)	
	Monate (95% KI)	p-Wert Log-Rang Test
<b>PIK3CA Haplotyp 1</b>		
kein Allel (7)	7,2 (1,5 – 12,8)	0,792
mindestens ein Allel (22)	6,2 (3,6 – 8,8)	
<b>PIK3CA Haplotyp 2</b>		
kein Allel (17)	8,1 (0,9 – 15,3)	0,545
mindestens ein Allel (12)	6,2 (4,0 – 8,4)	
<b>PIK3CA Haplotyp 3</b>		
kein Allel (21)	6,2 (3,1 – 9,3)	0,505
mindestens ein Allel (8)	8,1 (2,0 – 14,1)	
<b>PIK3CA Haplotyp 4</b>		
kein Allel (25)	7,1 (3,9 – 10,4)	0,274
mindestens ein Allel (4)	3,2 (0 – 8,8)	
<b>PIK3CA Haplotyp 5</b>		
kein Allel (29)	Da keine Fälle von „mindestens ein Allel“ vorliegen, ist keine Kaplan-Meier Analyse möglich.	
mindestens ein Allel (0)		
<b>PIK3CA anderer Haplotyp</b>		
kein Allel (25)	7,1 (5,3 – 9,0)	0,452
mindestens ein Allel (4)	5,0 (0 – 18,2)	

Wenn man den Haplotyp 1 des PIK3CA Gens im Hinblick auf seine prognostische Bedeutung für das mediane Gesamtüberleben beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom untersucht, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Nicht-Trägern und Merkmalsträgern (7,2 vs. 6,2 Monate;  $p=0,792$ ). Wer kein Allel des Haplotyp 2 besaß, lebte 8,1 Monate ab Beginn der palliativen Therapie und Träger des Haplotyp 2 lebten 6,2 Monate. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p=0,545$ ). Beim Haplotyp 3 zeigte sich ein umgekehrter Sachverhalt. Merkmalsträger lebten 8,1 Monate und Nicht-Träger 6,2 Monate. Auch die Differenz zwischen diesen beiden Werten hatte keine ausreichende statistische Aussagekraft ( $p=0,505$ ). Fast 4 Monate lagen zwischen der medianen Überlebensspanne von Haplotyp 4 Merkmalsträgern (3,2 Monate) und Nicht-Trägern (7,1 Monate). Diese große Differenz erreichte mit einem p-Wert von 0,274 keine statistische Signifikanz. Für den Haplotyp 5 gab es wiederum keine Merkmalsträger, was eine Analyse unmöglich machte. Wer mindestens ein Allel eines „anderen“ Haplotypen trug, lebte 5,0 Monate, wohingegen es bei Patienten, die nur den Haplotyp 1 bis 5 besaßen, im Median 7,1 Monate waren ( $p=0,452$ ).

Wie bei der medianen Zeit bis zum Tumorprogress, zeigte sich auch beim medianen Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Einfluss der PIK3CA Haplotypen ab.

Tabelle 24 TTP abhängig vom AKT 1 Haplotyp

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (TTP)	
	Monate (95% KI)	p-Wert Log-Rang Test
<b>AKT 1 Haplotyp 1</b>		
kein Allel (8)	4,0 (2,0 – 5,9)	0,526
mindestens ein Allel (21)	3,9 (3,0 – 4,8)	
<b>AKT 1 Haplotyp 2</b>		
kein Allel (19)	3,5 (2,0 – 4,9)	0,349
mindestens ein Allel (10)	3,9 (3,5 – 4,3)	
<b>AKT 1 Haplotyp 3</b>		
kein Allel (25)	4,0 (3,3 – 4,6)	0,463
mindestens ein Allel (4)	3,2 (0,8 – 5,7)	
<b>AKT 1 Haplotyp 4</b>		
kein Allel (21)	3,9 (3,0 – 4,8)	0,422
mindestens ein Allel (8)	4,0 (2,0 – 4,9)	
<b>AKT 1 Haplotyp 5</b>		
kein Allel (23)	4,0 (3,4 – 4,6)	0,871
mindestens ein Allel (6)	2,0 (1,7 – 2,3)	
<b>AKT 1 anderer Haplotyp</b>		
kein Allel (28)	Da alle Fälle von „mindestens ein Allel“ zensiert sind, ist keine Kaplan-Meier Analyse möglich.	
mindestens ein Allel (1)		

Den Haplotyp 1 des AKT 1 Gens zu tragen, hatte keinen Einfluss auf die Zeit bis zum Tumorprogress (4,0 vs. 3,9 Monate;  $p=0,526$ ). Auch für den Haplotyp 2 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Nicht-Trägern und Merkmalsträgern (3,5 vs. 3,9 Monate;  $p=0,349$ ). Für Patienten, die den Haplotyp 3 des AKT 1 Gens nicht auf ihrem Genom trugen, dauerte es 4,0 Monate bis zum Fortschreiten des Tumorleidens und bei Merkmalsträgern waren es 3,2 Monate ( $p=0,463$ ). Der Haplotyp 4 hatte keinen prognostischen Einfluss auf die mediane Zeit bis zur Progression (3,9 vs. 4,0;  $p=0,422$ ). Für Träger des Haplotyp 5 waren es 2,0 Monate bis zum Progress und für Patienten, die kein Allel davon besaßen, waren es 4,0 Monate. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (0,871). Eine Auswertung bezüglich der prognostischen Bedeutung „anderer“ Haplotypen war nicht möglich, da nur ein Patient dieses Merkmal trug und in der Kaplan-Meier Analyse zensiert wurde.

Auch die verschiedenen AKT 1 Haplotypen hatten keine signifikante prognostische Bedeutung auf die TTP.

*Tabelle 25 OS abhängig vom AKT 1 Haplotyp*

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (OS)	
	Monate (95% KI)	p-Wert Log-Rang Test
<b>AKT 1 Haplotyp 1</b>		
kein Allel (8)	6,1 (1,0 – 10,2)	0,879
mindestens ein Allel (21)	7,1 (5,1 – 9,1)	
<b>AKT 1 Haplotyp 2</b>		
kein Allel (19)	7,2 (4,3 – 10,0)	0,506
mindestens ein Allel (10)	5,1 (1,3 – 8,8)	
<b>AKT 1 Haplotyp 3</b>		
kein Allel (25)	7,2 (4,3 – 10,0)	0,298
mindestens ein Allel (4)	5,0 (0,9 – 9,1)	
<b>AKT 1 Haplotyp 4</b>		
kein Allel (21)	7,1 (5,1 – 9,1)	0,377
mindestens ein Allel (8)	6,2 (0 – 17,1)	
<b>AKT 1 Haplotyp 5</b>		
kein Allel (23)	6,2 (4,2 – 8,3)	0,605
mindestens ein Allel (6)	7,2 (3,5 – 10,9)	
<b>AKT 1 anderer Haplotyp</b>		
kein Allel (28)	Da alle Fälle von „mindestens ein Allel“ zensiert sind, ist keine Kaplan-Meier Analyse möglich.	
mindestens ein Allel (1)		

Der Haplotyp 1 des AKT 1 Gens zeigte keinen prognostischen Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben des Patientenkollektivs (Nicht-Träger: 6,1 Monate vs. Träger: 7,1 Monate,  $p=0,879$ ). Wer kein Allel des Haplotyp 2 besaß, lebte 7,2 Monate. Bei Trägern dieses Haplotyps waren es im Median 5,1 Monate. Die Differenz zwischen den Überlebenszeiten war mit einem p-Wert von 0,506 statistisch nicht signifikant. Nicht-Träger des AKT 1 Haplotypen 3 hatten ein medianes Überleben ab Beginn der palliativen Therapie von 7,2 Monaten. Wer den Haplotyp 3 mindestens einmal besaß, lebte 5,1 Monate. Auch dieser Unterschied war statistisch nicht aussagekräftig ( $p=0,298$ ). Patienten, die kein Allel des Haplotypen 4 trugen, hatten ein medianes Gesamtüberleben von 7,1 Monaten. Bei den Merkmalsträgern waren es 6,2 Monate. Das Ergebnis besaß keine statistische Aussagekraft ( $p=0,377$ ). Wer kein Allel des Haplotypen 5 trug, lebte im Median einen Monat kürzer (6,2 Monate) als die Patienten,

die diesen Haplotyp mindestens einmal besaßen (7,2 Monate). Mit einem p-Wert von 0,605 verfehlte das Ergebnis die statistische Signifikanz. Für die „anderen“ Haplotypen waren auch in dieser Analyse alle Fälle von „mindestens ein Allel“ bezüglich ihrer Überlebenszeit zensiert und lieferten kein Ergebnis.

Die AKT 1 Haplotypen besaßen keinen prognostischen Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben.

### 3.4 Prognostischer Einfluss der Patientencharakteristika

In diesem Teil der Arbeit wurden verschiedene Patientencharakteristika auf ihre prognostische Aussagekraft beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom hin untersucht. Dies geschah mit einer Kaplan-Meier Analyse und dem proportionalen Hazard Modell (Cox Regressionsanalyse). Betrachtet wurden die mediane Zeit bis zum Tumorprogress und das mediane Gesamtüberleben. Im Anschluss daran wurde mit allen Parametern, die in der univariaten Cox-Analyse einen p-Wert von  $\leq 0,05$  aufwiesen, ein multivariates Modell berechnet.

#### 3.4.1 Univariate Analyse der Patientencharakteristika (Endpunkt TTP)

Tabelle 26 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig von Patientencharakteristika

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (TTP)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>Alter in Jahren</b>				
≤ 65 Jahre (22)	4,0 (3,4 – 4,7)	0,803	1,09 (0,57 – 2,08)	0,804
> 65 Jahre (37)	3,4 (2,1 – 4,7)			
<b>Geschlecht</b>				
männlich (33)	4,2 (3,6 – 4,8)	0,122	1,66 (0,87 – 3,18)	0,127
weiblich (26)	3,4 (2,1 – 4,6)			
<b>Raucherstatus</b>				
Nichtraucher (22)	3,8 (2,8 – 4,7)	0,598	0,83 (0,41 – 1,69)	0,599
Raucher/Exraucher (23)	3,9 (2,9 – 4,8)			
<b>Diabetes Familienanamnese</b>				
negativ (9)	4,2 (1,8 – 6,6)	0,748	0,83 (0,26 – 2,63)	0,828
positiv (11)	3,5 (2,9 – 4,0)			
<b>Tumorerkrankung in der Vorgeschichte</b>				
nein (53)	3,8 (3,2 – 4,4)	0,140	0,49 (0,19 – 1,29)	0,491
ja (6)	6,5 (4,2 – 8,7)			

<b>Gewichtsverlust</b>				
kein Gewichtsverlust (13)	2,0 (1,2 – 2,8)	0,092	0,51 (0,23 – 1,13)	0,099
Gewichtsverlust (42)	3,9 (2,9 – 4,0)			
<b>Parenterale Ernährung</b>				
keine parent. Ernährung (57)	3,9 (3,4 – 4,4)	0,389	2,36 (0,31 – 18,01)	0,406
parenterale Ernährung (2)	2,8 ()			
<b>Stadium bei Beginn der palliativen Therapie</b>				
lokal fortgeschritten (11)	2,8 (1,5 – 4,0)	0,869	1,08 (0,45 – 2,60)	0,870
metastasiert (48)	3,9 (3,4 – 4,4)			
<b>Tumorlokalisation</b>				
Pankreaskopf (33)	3,8 (3,0 – 4,5)	0,877	0,95 (0,49 – 1,83)	0,877
Pankreaskörper/-schwanz (26)	4,0 (3,3 – 5,1)			
<b>ECOG Status</b>				
ECOG 0 + 1 (47)	4,0 (3,6 – 4,3)	<b>0,025</b>	3,04 (1,09 – 8,50)	<b>0,034</b>
ECOG 2 + 3 (11)	2,8 (2,2 – 3,3)			
<b>Grading</b>				
G1 und G2 (18)	3,2 (1,3 – 5,1)	0,928	1,03 (0,52 – 2,05)	0,929
G3 (36)	4,0 (3,3 – 4,6)			
<b>OP</b>				
keine OP (41)	3,8 (3,2 – 4,5)	<b>0,048</b>	0,47 (0,21 – 1,01)	0,054
OP (18)	4,0 (0,5 – 7,5)			
<b>Palliative Erstlinientherapie</b>				
Chemotherapie (27)	4,0 (3,1 – 4,9)	0,356	1,35 (0,71 – 2,59)	0,359
Chemotherapie + EGFRi (31)	3,8 (3,2 – 4,5)			
<b>UICC Stadium bei ED</b>				
UICC I +II (17)	4,0 (1,2 – 6,8)	0,385	1,36 (0,68 – 2,73)	0,387
UICC III + IV (42)	3,8 (3,1 – 4,4)			

Das Alter der Patienten bei palliativem Behandlungsbeginn spielte keine signifikante Rolle für die Zeit bis zum Auftreten eines Progresses. Bei Patienten, die jünger als 65 Jahre waren, waren es 4,0 Monate und bei der älteren Gruppe 3,4 Monate ( $p=0,803$ ). Es zeigte sich keine Risikodifferenz zwischen den beiden Altersgruppen ( $HR=1,09$ ;  $p=0,804$ ). Bei Männern dauerte es im Median länger (4,2 Monate) als bei Frauen (3,4 Monate) bis die Erkrankung fortschritt. Mit einem  $p$ -Wert von 0,122 verfehlte dieser Unterschied die statistische Signifikanz. Auch Hinsichtlich des Risikos für einen Progress wurde die nötige statistische Aussagekraft nicht erreicht ( $HR= 1,66$ ;  $p=0,127$ ). Der Raucherstatus spielte keine prognostische Rolle (Nichtraucher 3,8 Monate vs. Raucher/Exraucher 3,9 Monate;  $p=0,598$ ) und brachte kein erhöhtes Risiko mit sich

(HR=0,89; p=0,599). Ähnlich war es mit der Diabetes Familienanamnese. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen denen mit einer negativen bzw. positiven Familienanamnese bei Verwandten ersten Grades (4,2 vs. 3,5 Monate; p=0,748; HR=0,83; p=0,828). Es zeigte sich eine Differenz bezüglich der medianen Dauer bis zum Progress zwischen Patienten ohne Tumorerkrankung in der Vorgeschichte und denen mit einem früheren Tumorleiden (3,8 vs. 6,5 Monate; p=0,140). Das Risiko für einen Progress war bei Patienten mit positiver Vorgeschichte halb so hoch wie für Patienten ohne (HR=0,49; p=0,491). Jedoch erreichte das Merkmal „Tumorerkrankung in der Vorgeschichte“ keine statistische Signifikanz.

Patienten mit Gewichtsverlust im letzten Monat vor Beginn der palliativen Chemotherapie hatten ein geringeres Risiko als Patienten, deren Gewicht konstant blieb oder zunahm (3,9 vs. 2,0 Monate; p=0,092; HR=0,52; p=0,099). Parenteral ernährt zu werden, erhöhte das Risiko für ein früheres Fortschreiten der Tumorerkrankung um den Faktor 2,36. Jedoch war das Ergebnis aufgrund kleiner Fallzahlen statistisch nicht signifikant (p=0,406). Patienten, deren Tumorstadium zu Beginn der palliativen Therapie „lokal fortgeschritten“ war, hatten 2,8 Monate bis zum Progress. Bei Patienten im Stadium „metastasiert“ dauerte es 3,9 Monate (p=0,869). Die Tumorlokalisation spielte keine Rolle (Pankreaskopf 3,8 Monate vs. Pankreaskörper/-schwanz 4,0 Monate; p=0,877).

Als statistisch signifikant erwies sich der ECOG Status. Bei Patienten, die zu Beginn der Therapie den ECOG Status 0 oder 1 hatten, lag die Zeit bis zum Progress bei 4,0 Monaten. Im Gegensatz dazu lag sie bei Patienten mit ECOG Status 2 oder 3 bei nur 2,8 Monaten (p=0,025).

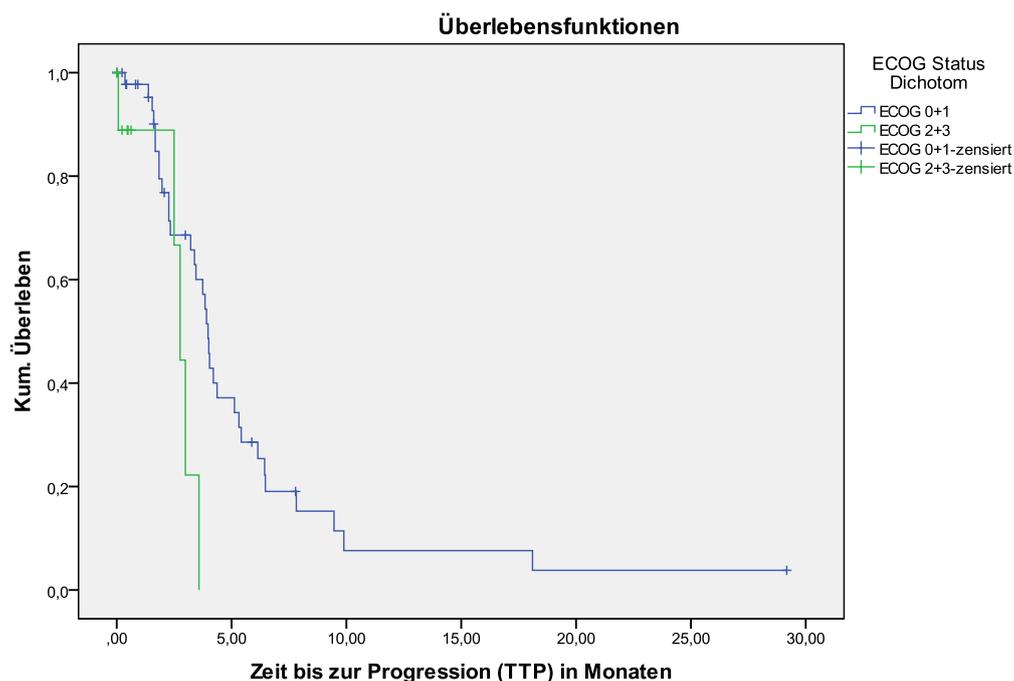


Abbildung 8 Überlebensfunktion (TTP) für den ECOG Status

In der graphischen Darstellung zeigte sich eine Linksverschiebung der Überlebensfunktion für Patienten mit ECOG Status 0 oder 1. Das Risiko für einen Progress war mit ECOG Status 2 oder 3 um den Faktor 3,04-mal so hoch als mit niedrigem ECOG Status. Auch dieser Unterschied erreichte mit einem p-Wert von 0,034 statistische Signifikanz.

Für das Grading der Tumorzellen zeigte sich keine prognostischer Effekt auf die Zeit bis zur Tumorprogression (G1+2: 3,2 Monate vs. G3: 4,0 Monate;  $p=0,928$ ).

Patienten, die vor Beginn der palliativen Therapie operiert worden sind, hatten eine mediane Zeit bis zum Progress von 4,0 Monaten. Bei Nicht-Operierten waren es 3,8 Monate. Dieser Unterschied erreichte statistische Genauigkeit ( $p=0,048$ ).

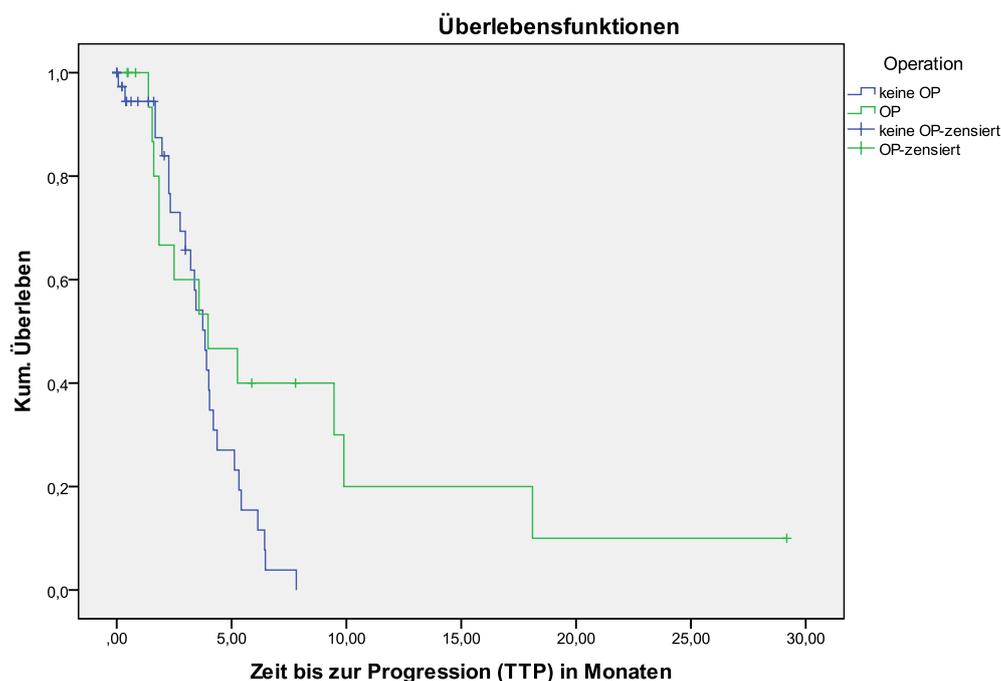


Abbildung 9 Überlebensfunktion (TTP) für den OP-Status

Hinsichtlich des OP Status verliefen die Kurven im oberen Bereich sehr ähnlich und eine Diskrepanz zwischen den Gruppen wurde erst mit fortschreitender Zeit beobachtet. Das Risiko für einen Progress war bei den operierten Patienten geringer (HR=0,47). Dieser Unterschied verfehlte jedoch mit einem p-Wert von 0,054 knapp die statistische Signifikanz.

Es zeigte sich keine Differenz bezüglich der medianen Zeit bis zum Progress zwischen den beiden Therapiegruppen „Chemotherapie“ und „Chemotherapie und EGFR“ (4,0 vs. 3,8 Monate;  $p=0,356$ ). Auch das UICC Stadium bei Erstdiagnose hatte keinen Effekt auf die TTP. Im UICC Stadium I oder II waren es 4,0 Monate und im Stadium III oder IV 3,8 Monate ( $p=0,385$ ).

### 3.4.2 Univariate Analyse der Patientencharakteristika (Endpunkt OS)

Tabelle 27 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig von Patientencharakteristika

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (OS)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>Alter in Jahren</b>				
≤ 65 Jahre (22)	8,3 (3,8 – 12,8)	0,920	0,97 (0,52 – 1,80)	0,920
> 65 Jahre (37)	5,8 (4,8 – 6,7)			
<b>Geschlecht</b>				
männlich (33)	7,2 (4,5 – 9,8)	0,414	1,28 (0,70 – 2,35)	0,416
weiblich (26)	5,8 (5,1 – 6,6)			
<b>Raucherstatus</b>				
Nichtraucher (22)	10,4 (5,9 – 14,8)	0,428	1,32 (0,67 – 2,60)	0,429
Raucher/Exraucher (23)	6,2 (3,2 – 9,2)			
<b>Diabetes Familienanamnese</b>				
negativ (9)	10,4 (2,2 – 18,6)	0,959	1,03 (0,33 – 3,21)	0,959
positiv (11)	5,8 (3,7 – 5,9)			
<b>Tumorerkrankung in der Vorgeschichte</b>				
nein (53)	6,1 (4,3 – 7,8)	0,063	0,34 (0,10 – 1,12)	0,075
ja (6)	19,3 (2,5 – 36,0)			
<b>Gewichtsverlust</b>				
kein Gewichtsverlust (13)	5,8 (4,1 – 7,6)	0,209	0,64 (0,32 – 1,29)	0,214
Gewichtsverlust (42)	8,1 (3,8 – 12,3)			
<b>Parenterale Ernährung</b>				
keine parent. Ernährung (57)	7,1 (4,7 – 9,6)	<b>0,044</b>	4,06 (0,93 – 17,84)	0,063
parenterale Ernährung (2)	5,0 ()			
<b>Stadium bei Beginn der palliativen Therapie</b>				
lokal fortgeschritten (11)	14,2 (6,7 – 21,8)	0,075	2,29 (0,90 – 5,83)	0,083
metastasiert (48)	5,8 (4,4 – 7,2)			
<b>Tumorlokalisierung</b>				
Pankreaskopf (33)	8,1 (3,4 – 12,8)	0,577	1,19 (0,65 – 2,16)	0,578
Pankreaskörper/-schwanz (26)	5,8 (4,9 – 6,8)			
<b>ECOG Status</b>				
ECOG 0 + 1 (47)	7,2 (2,0 – 12,3)	<b>0,013</b>	2,57 (1,19 – 5,57)	<b>0,017</b>
ECOG 2 + 3 (11)	4,5 (3,2 – 5,9)			
<b>Grading</b>				
G1 und G2 (18)	8,3 (0 – 16,7)	0,327	1,40 (0,71 – 2,73)	0,329
G3 (36)	6,2 (3,8 – 8,6)			

<b>OP</b>				
keine OP (41)	5,8 (4,6 – 6,9)	<b>0,012</b>	0,41 (0,20 – 0,84)	<b>0,014</b>
OP (18)	13,0 (5,3 – 20,6)			
<b>Palliative Erstlinientherapie</b>				
Chemotherapie (27)	8,1 (0,2 – 15,9)	0,540	1,21 (0,66 – 2,24)	0,540
Chemotherapie + EGFRi (31)	7,1 (5,3 – 8,9)			
<b>UICC Stadium bei ED</b>				
UICC I +II (17)	13,0 (3,3 – 22,6)	<b>0,017</b>	2,34 (1,15 – 4,78)	<b>0,020</b>
UICC III + IV (42)	5,6 (4,6 – 6,5)			

In Bezug auf das mediane Gesamtüberleben spielte das Alter der Patienten bei palliativem Behandlungsbeginn keine signifikante prognostische Rolle (jünger als 65 Jahre 8,3 Monate vs. Älter als 65 Jahre 5,8 Monate;  $p=0,920$ ). Auch das Geschlecht hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (männlich 7,2 Monate vs. weiblich 5,8 Monate;  $p=0,414$ ). Das Risiko zu versterben war für Frauen höher als für Männer, aber statistisch nicht aussagekräftig ( $HR=1,28$ ;  $p=0,416$ ). Raucher lebten vom Beginn der palliativen Therapie an 6,2 Monate und hatten ein HR von 1,32. Als Nichtraucher oder Exraucher waren es 10,4 Monate. Weder in der Kaplan-Meier- ( $p=0,428$ ) noch in der Cox-Regressionsanalyse ( $p=0,429$ ) erreichte das Ergebnis statistische Signifikanz. Die prognostische Rolle der Diabetes Familienanamnese erreichte ein Signifikanzniveau von 0,959 und hatte damit keinen signifikanten Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben. Patienten mit einer Tumorerkrankung lebten 19,3 Monate im Vergleich zu 6,1 Monaten ohne ein Tumorleiden in der Vorgeschichte ( $p=0,063$ ). Darüber hinaus hatten sie ein geringeres Sterberisiko ( $HR=0,34$ ;  $p=0,075$ ). Sowohl in der Kaplan-Meier Analyse als auch im Cox-Modell wurde beinahe statistische Signifikanz erreicht. Patienten ohne Gewichtsverlust im letzten Monat lebten nach palliativem Therapiebeginn 5,8 Monate. Bei Patienten mit Gewichtsverlust waren es 8,1 Monate ( $p=0,209$ ).

Wer auf parenterale Ernährung angewiesen war, hatte ein 4,06-mal höheres Risiko zu versterben als Patienten, die sich auf natürliche Weise ernährten ( $p=0,063$ ). Bezüglich der medianen Überlebenszeit zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied

zwischen natürlicher und parenteraler Ernährung (7,1 vs. 5,0 Monate;  $p=0,044$ ).

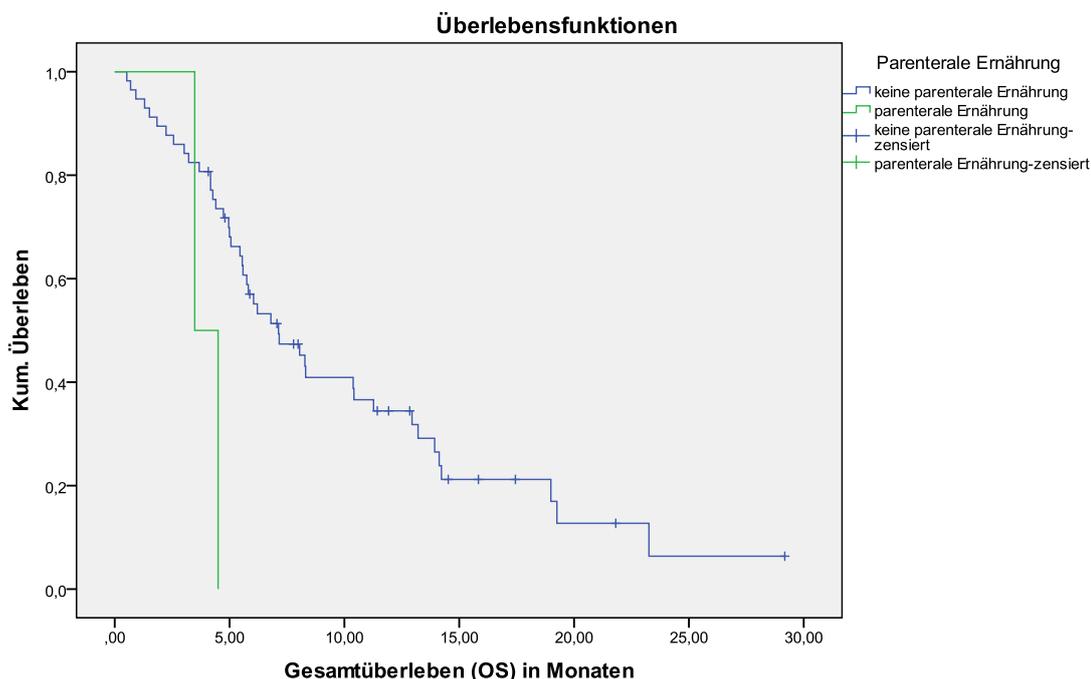


Abbildung 10 Kaplan-Meier Schätzer (OS) für die parenterale Ernährung;  $n=59$ , OS 7,1 vs. 5,0 Monate,  $p=0,044$

Abbildung 10 zeigt den Kaplan-Meier Plot für das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit und ohne parenteraler Ernährung. Anhand der abgebildeten Kurven zeigt sich ein Vorteil für Patienten ohne parenterale Ernährung hinsichtlich des OS.

Patienten, die sich zu Beginn der palliativen Therapie bereits im metastasierten Stadium befanden, hatten eine schlechtere Prognose und ein höheres Risiko zu versterben, als Patienten, bei denen der Tumor lokal fortgeschritten war ( $HR=2,29$ ;  $p=0,083$ ). Die Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumorleiden verstarben nach 14,2 Monaten, wohingegen die Patienten mit Metastasen nach 5,8 Monaten starben ( $p=0,075$ ). Beide Ergebnisse verfehlten knapp die statistische Signifikanz. Ob sich der Primärtumor im Pankreaskopf oder im Pankreaskörper/-schwanz manifestierte, schien keine Rolle zu spielen (8,1 vs. 5,8 Monate;  $p=0,577$ ).

Der ECOG Status besaß einen statistisch signifikanten prognostischen Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben. Wer sich zu Beginn der palliativen Therapie in einem guten Allgemeinzustand befand (ECOG 0+1) lebte 7,2 Monate. Für Patienten in mäßigem bis schlechtem Allgemeinzustand (EGOC 2+3) waren es 4,5 Monate ( $p=0,013$ ). Patienten

in schlechtem Allgemeinzustand hatten ein erhöhtes Risiko, vorzeitig zu versterben (HR=2,57; p=0,017).

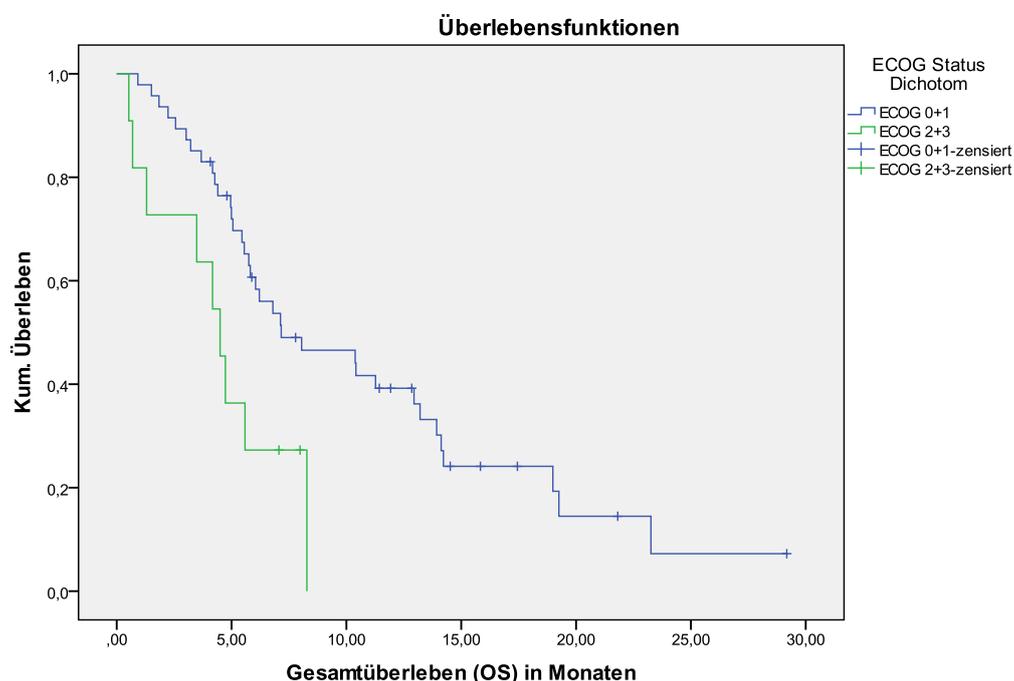


Abbildung 11 Kaplan-Meier Schätzer (OS) für den ECOG Status; n=59, 7,2 vs. 4,5 Monate, p=0,013

Die obige Abbildung zeigt den zum ECOG Status gehörigen Kaplan-Meier Schätzer. Man erkennt eine Linksverschiebung und damit ein kürzeres OS für die Kurve der Patienten mit ECOG Status 2 und 3.

Das Tumorgrading schien keinen Einfluss auf die Prognose beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zu haben (G1+2 8,3 Monate vs. G3 6,2 Monate; p=0,327). Eine Risikoerhöhung fand sich für Patienten mit Grading Stufe 3 (HR=1,40). Diese war mit einem p-Wert von 0,329 statistisch nicht signifikant.

Bei Patienten, die keine Pankreasresektion erhielten, fand sich ein medianes Gesamtüberleben von 5,8 Monaten, wohingegen resezierte Patienten vom Beginn der palliativen Therapie an 13,0 Monate lebten. Dieser Unterschied besaß mit einem Signifikanzniveau von 0,012 statistische Aussagekraft. Folglich hatten operierte Patienten ein niedrigeres Sterberisiko als unoperierte Patienten (HR=0,41; p=0,014).

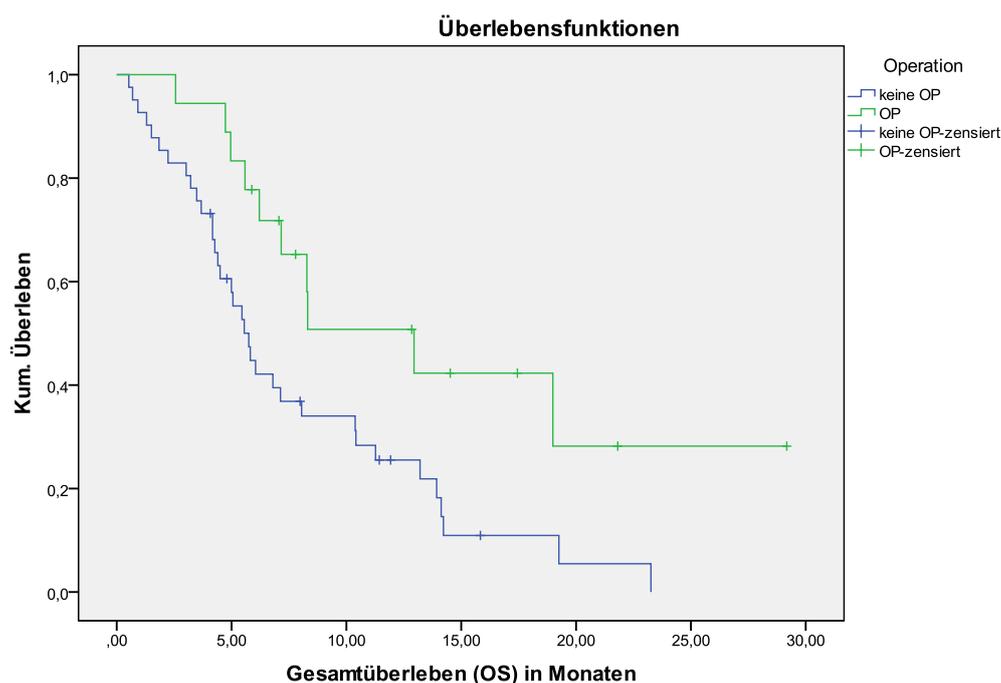


Abbildung 12 Kaplan-Meier Schätzer (OS) für den OP-Status

Abbildung 12 zeigt den Kaplan-Meier Schätzer für die Variable „OP-Status“. Auch in der graphischen Auswertung bestätigt sich der prognostisch günstige Effekt einer OP auf das mediane Gesamtüberleben.

Die Art der palliativen Erstlinientherapie hat keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Angehörige des „Chemotherapie“ Arms lebten von Therapiebeginn an 8,1 Monate und die des „Chemotherapie und EGFRi“ Arms 7,1 Monate ( $p=0,540$ ).

Es spielte eine statistisch signifikante Rolle, welchem UICC Stadium man bei Erstdiagnose des Pankreaskarzinoms zugeordnet wurde. Patienten, die sich im UICC Stadium I oder II befanden, lebten ab Beginn der palliativen Therapie noch 13,0 Monate. Im Gegensatz dazu, waren es 5,6 Monate bei Patienten, die dem Stadium III oder IV zugeordnet wurden ( $p=0,017$ ). Auch bezüglich des Risikos zu versterben zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen UICC Stadium I/II und Stadium III/IV ( $HR=2,34$ ;  $p=0,020$ ).

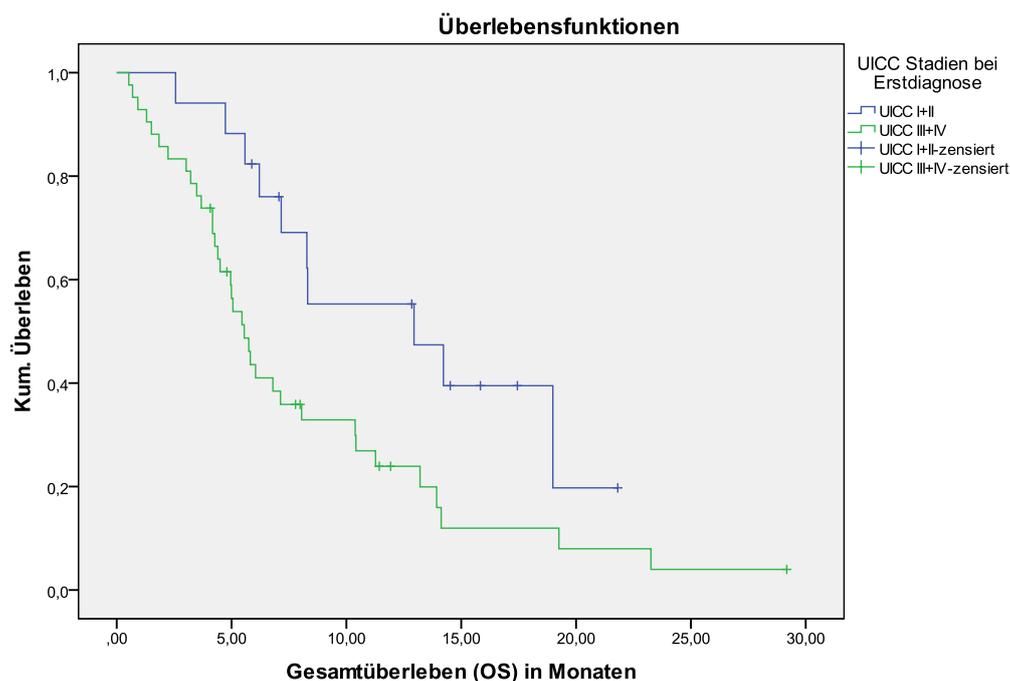


Abbildung 13 Kaplan-Meier Schätzer (OS) für das UICC Stadium bei Erstdiagnose

Die obige Abbildung veranschaulicht das OS für die unterschiedlichen UICC Stadien mit Hilfe eines Kaplan-Meier Schätzers nochmals graphisch.

### 3.5 Prognostischer Einfluss der Baseline Laborparameter

In diesem Abschnitt wurden die Baseline Laborparameter, die vor Beginn der palliativen Erstlinientherapie erhoben worden sind, auf ihre prognostische Bedeutung beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom untersucht. Dies geschah mit der Kaplan-Meier Methode und der univariaten Cox-Regressionsanalyse.

Von allen Baseline Markern wurden jeweils verschiedene Cutoff Werte untersucht. Diese wurden unter Zuhilfenahme des Medians bzw. der Ober- oder Untergrenze des Normbereichs gewählt. Auch wurden in der Literatur bereits vorbeschriebene Cutoff Werte übernommen. Darüber hinaus wurden je nach Spannweite des Baseline Markers der natürliche Logarithmus oder der lineare Wert im univariaten Cox-Modell untersucht.

### 3.5.1 Serum-Albumin

Tabelle 28 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig vom Serum-Albumin

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (TTP)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>Albumin Median</b>				
≤ 4,2 mg/dl (28)	3,5 (2,8 – 4,1)	0,862	0,94 (0,47 – 1,90)	0,863
> 4,2 mg/dl (23)	4,0 (3,2 – 4,8)			
<b>Albumin Untergrenze</b>				
≤ 3,5 mg/dl (6)	4,4 (1,7 – 7,0)	0,796	0,87 (0,30 – 2,50)	0,797
> 3,5 mg/dl (45)	3,8 (3,2 – 4,5)			
<b>Albumin linear (51)</b>			0,83 (0,44 – 1,58)	0,569

Das Serum-Albumin hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Wurde der Median (4,2 mg/dl) als Cutoff Wert gewählt, dauerte es bei Patienten mit weniger als 4,2 mg/dl Albumin im Serum 3,5 Monate und bei Patienten, die über dem Median lagen, waren es 4,0 Monate bis zum Fortschreiten der Erkrankung ( $p=0,862$ ). Die Verschiebung des Cutoffs an die untere Grenze des Normbereichs lieferte ein ähnliches Ergebnis ( $\leq 3,5$  mg/dl 4,4 Monate vs.  $> 3,5$  mg/dl;  $p=0,796$ ). In der Cox-Regression fand sich kein Ergebnis von statistischer Relevanz. Auch die Betrachtung des linearen Albumin Werts führte zu keinem statistisch signifikanten Ergebnis ( $HR=0,83$ ;  $p=0,569$ ).

Tabelle 29 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig vom Serum Albumin

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (OS)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>Albumin Median</b>				
≤ 4,2 mg/dl (28)	5,0 (4,1 – 5,9)	0,079	0,57 (0,30 – 1,08)	0,083
> 4,2 mg/dl (23)	11,3 (5,1 – 17,4)			
<b>Albumin Untergrenze</b>				
≤ 3,5 mg/dl (6)	1,5 (0,0 – 5,4)	<b>0,002</b>	0,26 (0,10 – 0,65)	<b>0,004</b>
> 3,5 mg/dl (45)	8,3 (3,3 – 13,3)			
<b>Albumin linear (51)</b>			0,44 (0,22 – 0,84)	<b>0,014</b>

Die Höhe des Serum Albumins besaß für das mediane Gesamtüberleben im Gegensatz zur medianen Zeit bis zum Tumorprogress einen prognostischen Einfluss. Für einen

Cutoff bei 4,2 mg/dl (Median) ergab sich ein Trend, dass Patienten mit einem hohen Albumin Spiegel länger lebten (5,0 vs. 11,3 Monate;  $p=0,079$ ). Auch das Risiko zu versterben war mit einem hohen Serum Albumin geringer ( $HR=0,57$ ;  $p=0,083$ ). Dieser Trend manifestierte sich auf statistisch signifikantem Niveau, wenn man die Untergrenze des Normbereichs (3,5 mg/dl) als Cutoff wählte. Dies galt für die Kaplan-Meier Analyse (1,5 vs. 8,3 Monate;  $p=0,002$ ) ebenso, wie für das Cox-Modell ( $HR=0,26$ ;  $p=0,004$ ).

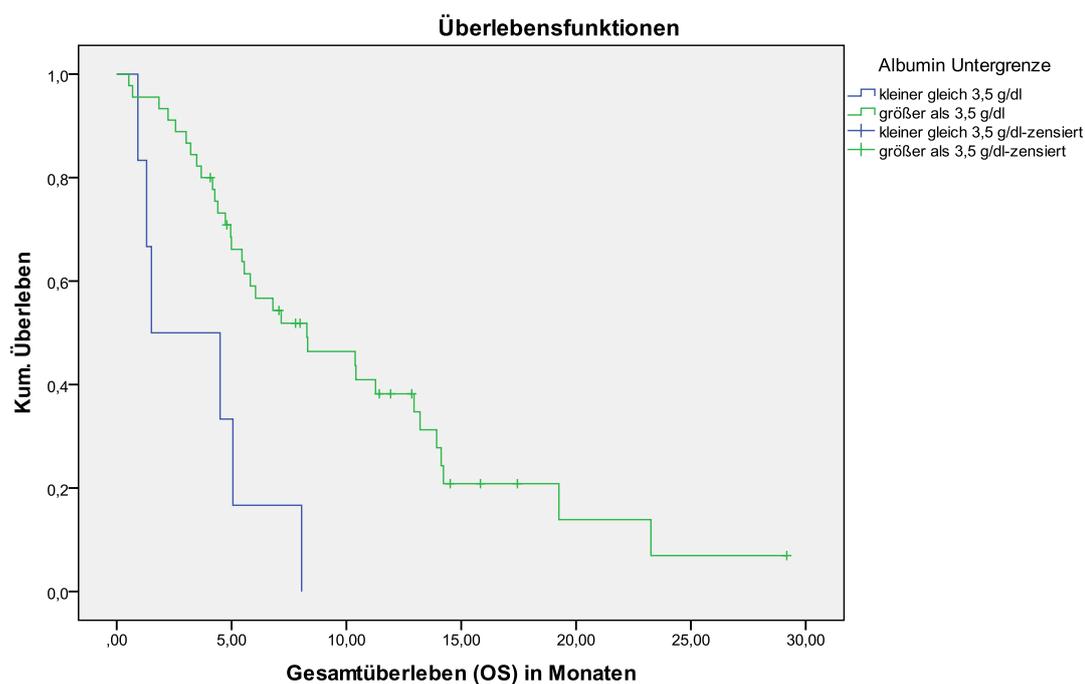


Abbildung 14 Kaplan-Meier Schätzer (OS) abhängig vom Serum-Albumin; Cutoff 3,5 g/dl;  $n=51$ , 1,5 vs. 8,3 Monate,  $p=0,002$

Die Darstellung der Überlebenskurven in der obigen Abbildung veranschaulicht den positiven Effekt eines hohen Albumins auf das OS nochmals bildlich.

Auch die kontinuierliche Betrachtung des Serum Albumins lieferte im Cox Modell ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $HR=0,44$ ;  $p=0,014$ ). Das Serum Albumin schien beim vorliegenden Patientenkollektiv ein positiver prognostischer Faktor für das mediane Gesamtüberleben zu sein.

### 3.5.2 CEA

Tabelle 30 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig vom CEA Wert

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (TTP)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>CEA Median</b>				
≤ 5,7 ng/ml (30)	3,9 (3,6 – 4,2)	0,076	1,80 (0,93 – 3,49)	0,080
> 5,7 ng/ml (29)	3,6 (2,7 – 4,5)			
<b>CEA Cutoff 10 ng/ml</b>				
≤ 10 ng/ml (36)	3,9 (3,2 – 4,7)	0,067	1,85 (0,95 – 3,60)	0,072
> 10 ng/ml (23)	3,4 (3,0 – 3,8)			
<b>ln [CEA] (59)</b>			1,25 (1,03 – 1,51)	<b>0,022</b>

Im Cox-Modell zeigte sich hinsichtlich der TTP für den natürlichen Logarithmus des CEA Wertes (ln[CEA]) ein statistisch signifikantes Ergebnis (HR=1,25; p=0,022). Mit Zunahme des Logarithmus von CEA um eine Einheit erhöhte sich das Risiko für einen Progress um den Faktor 1,25. In der Kaplan-Meier Analyse verfehlten die Cutoff Werte „Median 5,7 ng/ml“ und „10 ng/ml“ knapp die statistische Signifikanz (p=0,076 bzw. 0,067). Die Gruppen mit höheren CEA Spiegeln hatten jeweils eine kürzere Zeit bis zum Progress. Für den Cutoff „Median“ verringerte sich die Zeit bis zum Progress von 3,9 auf 3,6 Monate. Lag der Median bei 10 ng/ml verschlechterte sie sich von 3,9 auf 3,4 Monate.

Tabelle 31 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig vom CEA Wert

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (OS)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>CEA Median</b>				
≤ 5,7 ng/ml (30)	8,1 (3,1 – 13,0)	0,144	1,55 (0,86 – 2,79)	0,147
> 5,7 ng/ml (29)	5,8 (4,4 – 7,3)			
<b>CEA Cutoff 10 ng/ml</b>				
≤ 10 ng/ml (36)	8,3 (4,3 – 12,3)	0,057	1,78 (0,98 – 3,22)	0,060
> 10 ng/ml (23)	5,8 (4,5 – 7,0)			
<b>ln [CEA] (59)</b>			1,14 (0,98 – 1,32)	0,094

Das CEA zeigte für einen Cutoff bei 5,7 ng/ml (Median) weder in der Kaplan-Meier Analyse (8,1 vs. 5,8 Monate; p=0,144) noch in der univariaten Cox-Regressionsanalyse

(HR=1,55; p=0,147) einen statistisch signifikanten Einfluss auf das mediane Überleben. Für einen Cutoff bei 10 ng/ml verfehlte das Ergebnis knapp die statistische Signifikanz. Es zeichnete sich ein Trend ab, dass Patienten, deren CEA Spiegel die Schwelle von 10 ng/ml überschritt, kürzer lebten (8,3 vs. 5,8 Monate; p=0,057) und folglich ein erhöhtes Sterberisiko hatten (HR=1,78; p=0,060). Auch in der kontinuierlichen Betrachtung des natürlichen Logarithmus vom CEA Wert zeigte sich die Tendenz für ein erhöhtes Sterberisiko bei hohen CEA Werten (HR=1,14; p=0,094). Im Gegensatz zur TTP ist der  $\ln[\text{CEA}]$  für das OS aber nicht statistisch signifikant.

### 3.5.3 CA 19-9

Tabelle 32 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig vom CA 19-9 Wert

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (TTP)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>CA 19-9 Median</b>				
≤ 1191 U/ml (30)	3,8 (2,9 – 4,8)	0,348	1,36 (0,71 – 2,61)	0,351
> 1191 U/ml (29)	3,9 (3,1 – 4,7)			
<b>CA 19-9 Cutoff 37 U/ml</b>				
≤ 37 U/ml (11)	3,6 (1,7 – 5,5)	0,886	0,95 (0,45 – 2,01)	0,886
> 37 U/ml (48)	3,8 (3,1 – 4,6)			
<b>CA 19-9 Cutoff 10.000 U/ml</b>				
≤ 10.000 U/ml (46)	3,8 (3,1 – 4,4)	0,316	1,53 (0,66 – 3,56)	0,321
> 10.000 U/ml (13)	4,0 (1,7 – 6,3)			
<b><math>\ln [\text{CA 19-9}]</math> (59)</b>			1,05 (0,93 – 1,18)	0,447

Orientierte man den Cutoff des CA 19-9 Wertes an seinem Median bei 1191 U/ml, so ergab sich keine statistisch relevanter Unterschied zwischen Patienten mit niedrigerem und höherem CA 19-9 Spiegel (3,8 vs. 3,9 Monate; p=0,348). Nutzte man die Obergrenze des Normbereichs als Cutoff, fand sich ebenso kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (3,6 vs. 3,8 Monate; p=0,886). Bei einem Cutoff von 10.000 U/ml lebten Patienten, deren CA 19-9 unter dem Grenzwert lag, 3,8 Monate bis zum Progress und Patienten, die den Grenzwert überschritten, 4,0 Monate (p=0,316). Auch im Cox-Modell ergab sich kein prognostischer Einfluss des CA 19-9 Spiegels auf die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Betrachtete man den natürlichen

Logarithmus von CA 19-9, so erhöhte sich das Risiko pro Einheit um den Faktor 1,05 (p=0,447).

Tabelle 33 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig vom CA 19-9 Wert

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (OS)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>CA 19-9 Median</b>				
≤ 1191 U/ml (30)	8,3 (3,8 – 12,9)	0,229	1,43 (0,80 – 2,57)	0,232
> 1191 U/ml (29)	5,8 (4,5 – 7,2)			
<b>CA 19-9 Cutoff 37 U/ml</b>				
≤ 37 U/ml (11)	14,2 (3,6 – 24,8)	0,404	1,41 (0,63 – 3,18)	0,407
> 37 U/ml (48)	6,8 (5,0 – 8,6)			
<b>CA 19-9 Cutoff 10.000 U/ml</b>				
≤ 10.000 U/ml (46)	7,2 (4,6 – 9,7)	<b>0,030</b>	2,03 (1,06 – 3,88)	<b>0,034</b>
> 10.000 U/ml (13)	4,4 (0,3 – 8,5)			
<b>ln [CA 19-9] (59)</b>			1,09 (0,98 – 1,20)	0,106

Wählte man im Hinblick auf das OS für den CA 19-9 Wert einen hohen Cutoff bei 10.000 U/ml, so zeigte sich ein negativer und zugleich statistisch signifikanter Einfluss auf das mediane Überleben in der Gruppe der Patienten mit hohem CA 19-9 Spiegel (7,2 vs. 4,4 Monate; p=0,030). Die Tatsache, in die Gruppe mit über 10.000 U/ml eingeordnet zu werden, erhöhte das Risiko zu versterben um den Faktor 2,03 (p=0,034).

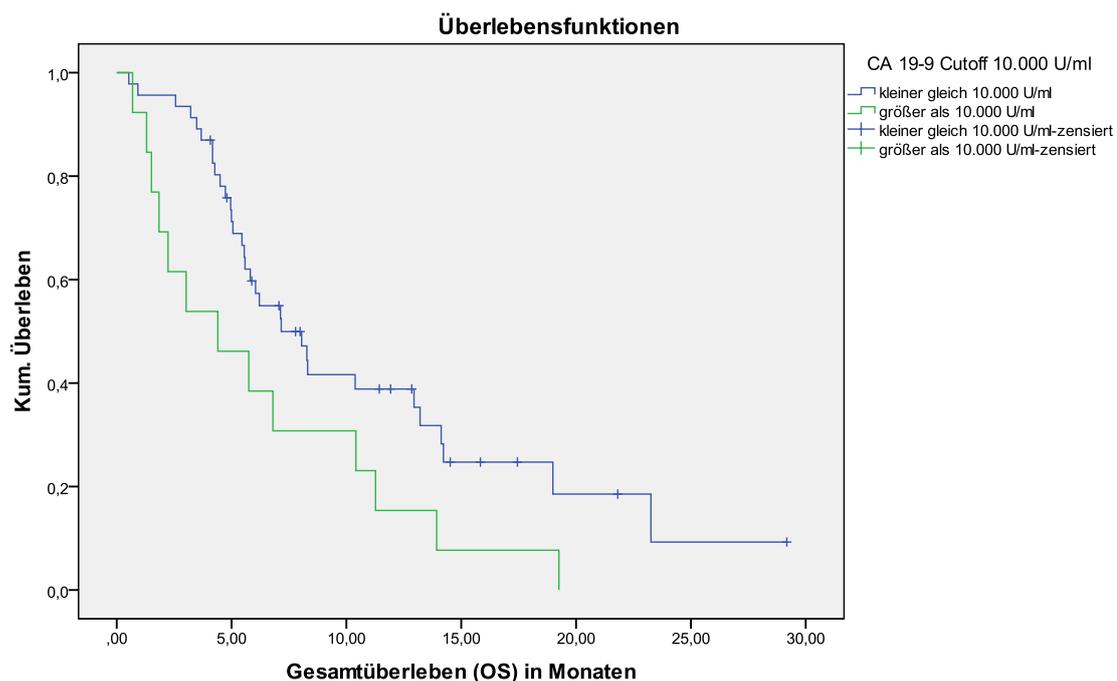


Abbildung 15 Kaplan-Meier Schätzer (OS) abhängig vom CA 19-9; Cutoff 10.000 U/ml;  $n=59$ , 7,2 vs. 4,4 Monate,  $p=0,030$

Der Kaplan-Meier Schätzer für den CA 19-9 Cutoff veranschaulicht diesen Zusammenhang noch einmal. Für die anderen Cutoff Werte ließ sich kein statistisch signifikanter Einfluss beweisen. Jedoch lebten die Patienten, die der Gruppe mit höheren CA 19-9 Werten zugeordnet wurden insgesamt kürzer (Cutoff: 1191 U/ml: 8,3 vs. 5,8 Monate;  $p=0,229$ ; Cutoff: 37 U/ml: 14,2 vs. 6,8 Monate;  $p=0,404$ ) und somit ist ein Trend zu Ungunsten hoher CA 19-9 Werte erkennbar. Auch die kontinuierliche Betrachtung des natürlichen Logarithmus von CA 19-9 lieferte mit Sicht auf das Gesamtüberleben kein statistisch signifikantes Ergebnis (HR=1,09;  $p=0,106$ ).

### 3.5.4 CYFRA 21-1

Tabelle 34 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig vom CYFRA 21-1 Wert

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (TTP)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>CYFRA 21-1 Median</b>				
≤ 4,9 ng/ml (20)	4,0 (2,9 – 5,0)	0,082	2,11 (0,89 – 4,98)	0,090
> 4,9 ng/ml (19)	3,4 (1,8 – 4,9)			
<b>CYFRA 21-1 Obergrenze</b>				
≤ 3,3 ng/ml (15)	4,0 (3,1 – 4,9)	0,372	1,46 (0,63 – 3,36)	0,376
> 3,3 ng/ml (24)	3,4 (1,7 – 5,0)			
<b>ln [CYFRA 21-1] (39)</b>			1,57 (1,09 – 2,27)	<b>0,016</b>

Wurde für CYFRA 21-1 der Median als Cutoff gewählt, zeigte sich, dass Patienten mit einem CYFRA 21-1 Wert von unter 4,9 ng/ml 4,0 Monate bis zum Progress hatten. Bei Patienten mit höheren CYFRA 21-1 Werten waren es 3,4 Monate. Der Median als Cutoff Wert verfehlte mit einem p-Wert von 0,082 knapp die statistische Signifikanz. In der Cox-Regressionsanalyse hatten Patienten mit hohem CYFRA 21-1 Spiegel (> 4,9 ng/ml) einen Risikozuwachs um das 2,11-fache (p=0,090). Nutzte man die Obergrenze des Normbereichs für CYFRA 21-1 als Cutoff, ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen (p=0,372). Die univariate Cox-Analyse ergab eine Risikozunahme mit steigendem natürlichem Logarithmus des CYFRA 21-1 Spiegels (HR=1,57). Dieses Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,016 statistisch signifikant.

Tabelle 35 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig vom CYFRA 21-1 Wert

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (OS)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>CYFRA 21-1 Median</b>				
≤ 4,9 ng/ml (20)	14,2 (6,3 – 22,2)	<b>0,001</b>	5,53 (2,35 – 13,04)	<b>0,001</b>
> 4,9 ng/ml (19)	4,2 (2,9 – 5,5)			
<b>CYFRA 21-1 Obergrenze</b>				
≤ 3,3 ng/ml (15)	14,2 (6,9 – 21,6)	<b>0,003</b>	3,59 (1,49 – 8,65)	<b>0,004</b>
> 3,3 ng/ml (24)	4,4 (2,9 – 5,9)			
<b>ln [CYFRA 21-1] (39)</b>			1,30 (1,06 – 1,59)	<b>0,013</b>

CYFRA 21-1 stellte sich als höchst signifikanter prognostischer Faktor für das mediane Gesamtüberleben beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom dar. Alle gewählten Cutoffs ergaben Gruppenunterschiede in der Kaplan-Meier Analyse und eine Risikoerhöhung in der Cox-Regression für Angehörige der Gruppen mit Werten über dem jeweiligen Cutoff Wert. Wählte man als Gruppengrenze den Median von 4,9 ng/ml, lag das OS der Gruppe mit niedrigeren Werten bei 14,2 Monaten, wohingegen es für die Gruppe darüber nur 4,2 Monate waren ( $p=0,001$ ).

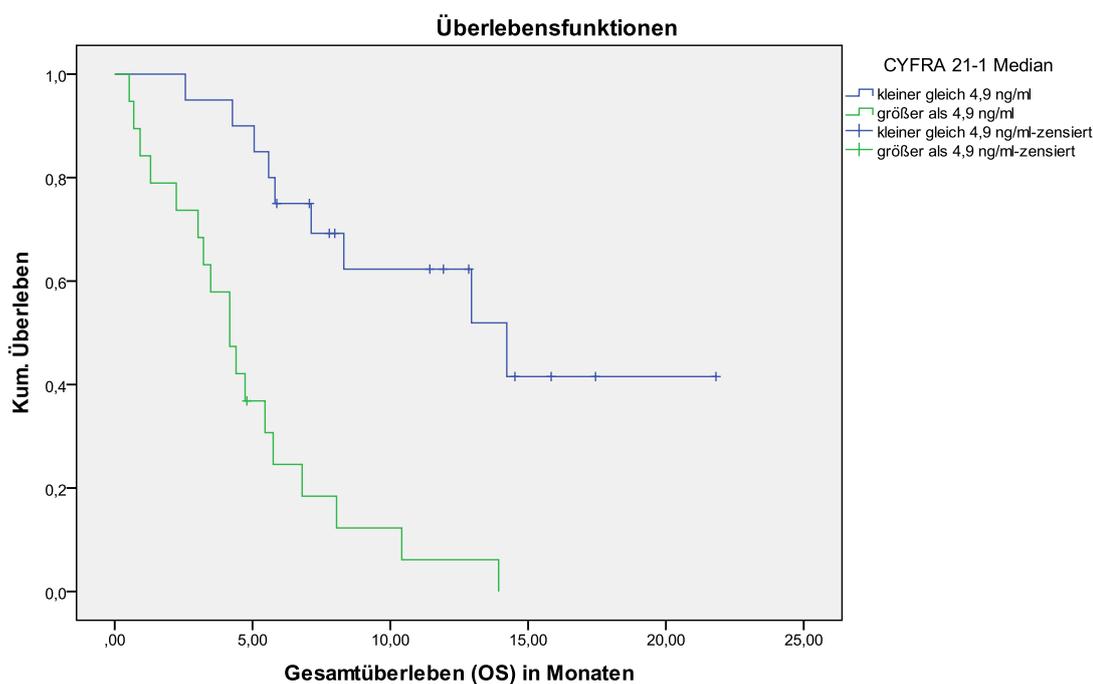


Abbildung 16 Kaplan-Meier Schätzer (OS) abhängig vom CYFRA 21-1; Cutoff 4,9 ng/ml;  $n=39$ , 14,2 vs. 4,2 Monate,  $p=0,001$

Angehörige der Gruppe mit mehr als 4,9 ng/ml des Markers CYFRA 21-1 besaßen ein 5,53-fach höheres Risiko zu versterben. Diese Risikoerhöhung war mit einem p-Wert von 0,001 statistisch signifikant. Für den Cutoff bei 3,3 ng/ml (Obergrenze des Normbereichs) ergaben sich ähnliche Ergebnisse. In der Kaplan-Meier Analyse war auch hier ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen auszumachen (14,2 vs. 4,4 Monate;  $p=0,003$ ).

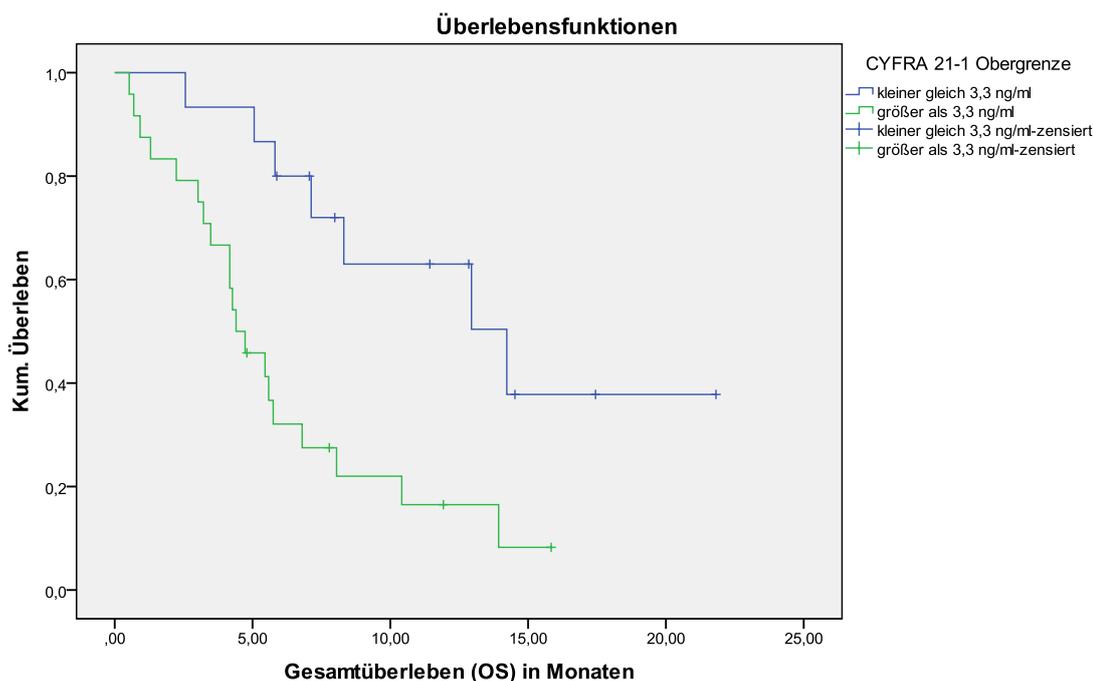


Abbildung 17 Kaplan-Meier Schätzer (OS) abhängig vom CYFRA 21-1; Cutoff 3,3 ng/ml;  $n=39$ , 14,2 vs. 4,4 Monate,  $p=0,003$

Das Sterberisiko war für Patienten, die den Normbereich von 3,3 ng/ml überschritten, 3,59-mal so hoch ( $p=0,004$ ). Auch in der kontinuierlichen Betrachtung erhöhte sich das Risiko um den Faktor 1,30, wenn der natürliche Logarithmus des CYFRA 21-1 Werts um eine Einheit stieg ( $p=0,013$ ).

### 3.5.5 Haptoglobin

Tabelle 36 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig vom Haptoglobin Wert

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (TTP)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>Haptoglobin Median</b>				
≤ 2,2 g/l (26)	3,9 (3,6 – 4,3)	0,732	1,13 (0,56 – 2,29)	0,733
> 2,2 g/l (24)	3,4 (2,0 – 4,7)			
<b>Haptoglobin Obergrenze</b>				
≤ 2,05 g/l (20)	3,8 (2,8 – 4,7)	0,826	1,08 (0,54 – 2,15)	0,826
> 2,05 g/l (30)	3,8 (3,2 – 4,5)			
<b>ln [Haptoglobin] (50)</b>			1,11 (0,58 – 2,11)	0,750

Das zur  $\alpha 2$  Fraktion gehörende Akute Phase Protein Haptoglobin besaß weder für einen Cutoff auf Höhe seines Medians bei 2,2 g/l (3,9 vs. 3,4 Monate;  $p=0,732$ ) noch für einen Cutoff an der Obergrenze des Normbereichs bei 2,05 g/l (3,8 vs. 3,8 Monate;  $p=0,826$ ) einen prognostischen Einfluss auf die Zeit bis zum Tumorprogress. Auch indem der Haptoglobin Wert als kontinuierliche Variable unter Verwendung des natürlichen Logarithmus ins Coxsche Regressionsmodell integriert wurde, ließen sich keine Signifikanzen feststellen ( $HR=1,11$ ;  $p=0,750$ ).

Tabelle 37 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig vom Haptoglobin Wert

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (OS)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>Haptoglobin Median</b>				
≤ 2,2 g/l (26)	8,1 (6,3 – 9,8)	0,125	1,64 (0,87 – 3,12)	0,129
> 2,2 g/l (24)	5,0 (2,9 – 7,1)			
<b>Haptoglobin Obergrenze</b>				
≤ 2,05 g/l (20)	10,4 (3,8 – 17,0)	<b>0,023</b>	2,16 (1,09 – 4,26)	<b>0,026</b>
> 2,05 g/l (30)	5,5 (4,2 – 6,8)			
<b>ln [Haptoglobin] (50)</b>			1,97 (1,05 – 3,73)	<b>0,036</b>

Die Höhe des Akute Phase Proteins Haptoglobin hatte auf die TTP keinen prognostischen Einfluss. Anders stellte es sich in Bezug auf das mediane Gesamtüberleben dar. Für einen Cutoff von 2,2 g/l (Median) ließ sich zwar keine statistische Signifikanz, wohl aber ein Trend erkennen. Patienten, die zur Gruppe mit höheren Haptoglobin Werten gehörten, lebten kürzer (8,1 vs. 5,0 Monate;  $p=0,125$ ). Für diese Gruppe zeigte sich auch ein erhöhtes Risiko zu versterben ( $HR=1,64$ ;  $p=0,129$ ). Ein signifikantes Ergebnis lieferte die Datenauswertung für den Cutoff an der Obergrenze des Normbereichs (2,05 g/l). Bei einem p-Wert von 0,023 lebten Patienten mit niedrigem Haptoglobin Spiegel länger als solche mit hohem (10,4 vs. 5,5 Monate). Für diesen Grenzwert erhöhte sich das Sterberisiko signifikant ( $HR=2,16$ ;  $p=0,026$ ).

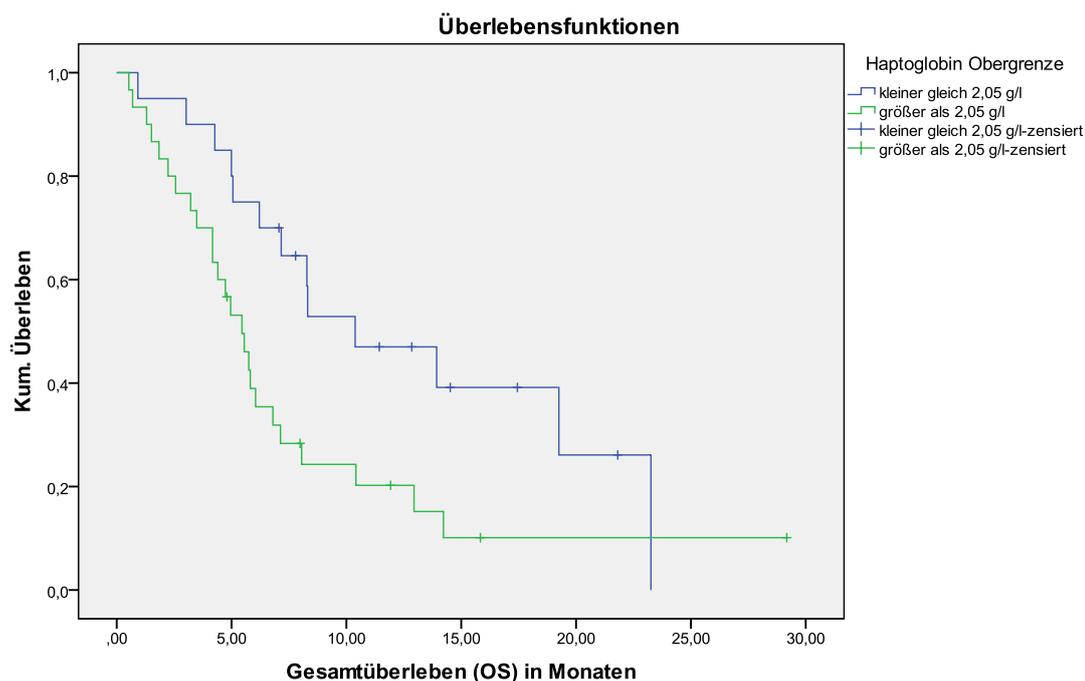


Abbildung 18 Kaplan-Meier Schätzer (OS) abhängig vom Haptoglobin; Cutoff 2,05 g/l; n=50, 10,4 vs. 5,5 Monate, p=0,023

An der oben abgebildeten Überlebenskurve für den Cutoff von 2,05 g/l sieht man eine Linksverschiebung der Kurve von Patienten mit hohem Haptoglobin Spiegel. Dies ist gleichbedeutend mit einer schlechten Prognose für den Endpunkt OS.

Auch für die kontinuierliche Betrachtung des natürlichen Logarithmus vom Haptoglobin Wert zeigte sich ein statistisch signifikanter negativer Einfluss hoher Haptoglobin Werte auf das mediane Gesamtüberleben (HR=1,97; p=0,036).

### 3.5.6 SAA

Tabelle 38 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig von Serum Amyloid A Wert

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (TTP)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>SAA Median</b>				
≤ 22 mg/l (22)	4,2 (3,6 – 4,8)	0,302	1,50 (0,69 – 3,23)	0,306
> 22 mg/l (21)	2,3 (1,1 – 3,5)			
<b>SAA Obergrenze</b>				
≤ 5 mg/l (9)	3,9 (3,4 – 4,4)	0,967	1,02 (0,45 – 2,30)	0,976
> 5 mg/l (34)	4,0 (2,5 – 5,4)			
<b>SAA Cutoff 75 mg/l</b>				
≤ 75 mg/l (29)	4,2 (3,5 – 4,9)	0,272	1,64 (0,67 – 3,99)	0,277
> 75 mg/l (14)	2,3 (1,2 – 3,3)			
<b>ln [SAA] (43)</b>			1,06 (0,85 – 1,32)	0,618

Patienten, deren Serum Amyloid A Spiegel niedriger als der Median war, erlebten nach 4,2 Monaten ihren Progress. Bei Patienten mit höheren Werten dauerte es im Median 2,3 Monate bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Mit einem p-Wert von 0,302 war dieser Unterschied nicht signifikant. Bei einem Cutoff Wert von 5 mg/l (Obergrenze des Normbereichs) ergab sich kein Unterschied für das mediane progressfreie Überleben zwischen den beiden Gruppen. Auch wenn man den natürlichen Logarithmus von Serum Amyloid A im Cox-Regressionsmodell betrachtete, zeigte sich kein prognostischer Einfluss dieses Baseline Parameters auf die Mediane Zeit bis zum Progress (HR=1,06; p=0,618).

Tabelle 39 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig vom Serum Amyloid A Wert

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (OS)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>SAA Median</b>				
≤ 22 mg/l (22)	10,4 (4,6 – 16,2)	<b>0,036</b>	2,12 (1,03 – 4,36)	<b>0,040</b>
> 22 mg/l (21)	5,0 (3,9 – 6,1)			
<b>SAA Obergrenze</b>				
≤ 5 mg/l (9)	10,4 (6,1 – 14,7)	0,107	2,16 (0,83 – 5,66)	0,116
> 5 mg/l (34)	5,6 (3,9 – 7,3)			

**SAA Cutoff 75 mg/l**

≤ 75 mg/l (29)	8,1 (4,3 – 11,8)	0,147	1,72 (0,82 – 3,61)	0,152
> 75 mg/l (14)	4,7 (3,3 – 6,2)			

**ln [SAA] (43)**

	1,17 (0,97 – 1,42)	0,105
--	--------------------	-------

Für den Baseline Marker Serum Amyloid A ließ sich ein tendenzieller prognostischer Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben beobachten. Für den Cutoff Wert von 22 mg/l war das Ergebnis sogar statistisch signifikant. Für diesen Grenzwert lebten Patienten mit hohem Serum Amyloid A Spiegel kürzer als solche mit niedrigem Spiegel (10,4 vs. 5,0 Monate;  $p=0,036$ ). Das Risiko für einen vorzeitigen Tod war in der Gruppe mit Serum Amyloid A Werten von über 22 mg/l signifikant erhöht (HR=2,12;  $p=0,040$ ).

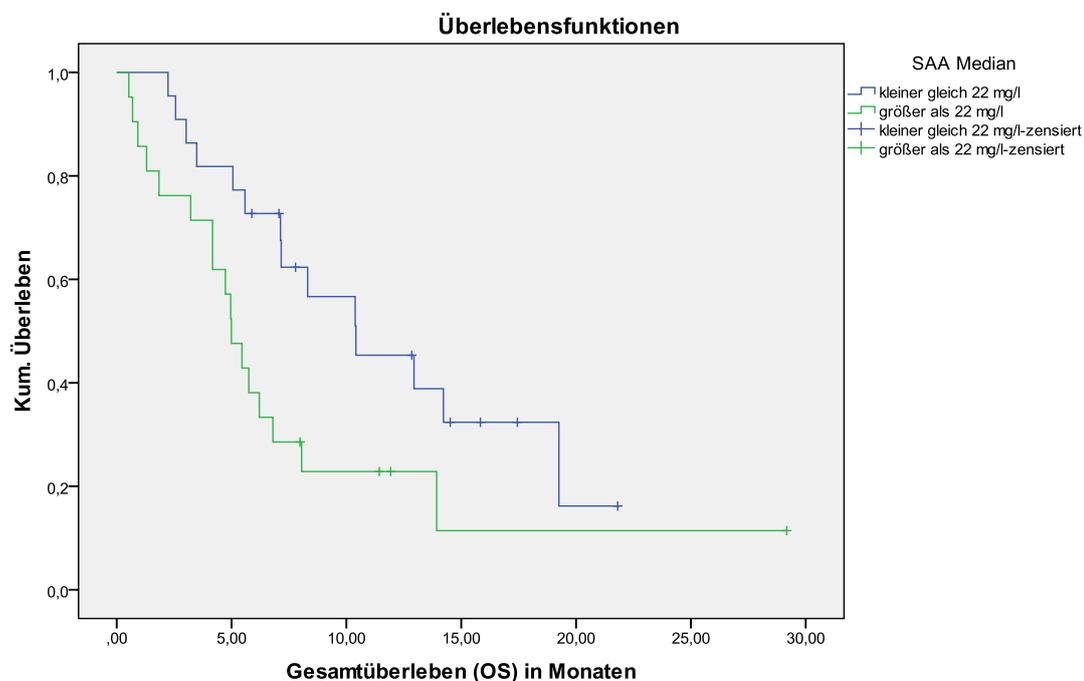


Abbildung 19 Kaplan-Meier Schätzer (OS) abhängig vom Serum Amyloid A; Cutoff 22 mg/l;  $n=43$ , 10,4 vs. 5,0 Monate,  $p=0,036$

Dieser Zusammenhang wird in der obigen Abbildung nochmals anhand von Überlebenskurven im Kaplan-Meier Schätzer veranschaulicht.

Zog man die Obergrenze des Normbereichs (5 mg/l) als Cutoff Schwelle heran, zeigte sich ein Trend für einen negativen Einfluss eines hohen Serum Amyloid A Wert auf das

mediane Gesamtüberleben (10,4 vs. 5,6 Monate;  $p=0,107$ ). Ein ähnliches Ergebnis fand sich bei einem Cutoff von 75 mg/l (8,1 vs. 4,7 Monate;  $p=0,147$ ). Betrachtete man den natürlichen Logarithmus des Serum Amyloid A Werts, so zeigte sich auch hier ein negativer Trend auf das Gesamtüberleben ( $HR=1,17$ ;  $p=0,105$ ). Insgesamt wurde jedoch nur bei einem Cutoff von 22 mg/l ein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht.

### 3.5.7 LDH

Tabelle 40 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig vom LDH Wert

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (TTP)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>LDH Median</b>				
≤ 210 U/l (30)	4,0 (3,7 – 4,2)	0,886	0,95 (0,50 – 1,83)	0,886
> 210 U/l (29)	3,6 (3,1 – 4,1)			
<b>LDH Obergrenze</b>				
≤ 250 U/l (43)	3,9 (3,2 – 4,6)	0,405	0,70 (0,30 – 1,62)	0,408
> 250 U/l (16)	3,8 (1,3 – 6,2)			
<b>ln [LDH] (59)</b>			1,56 (0,52 – 4,70)	0,429

Lag der Laktatdehydrogenase Wert im Serum unter dem Median von 210 U/ml, so schritt die Erkrankung nach 4 Monaten fort. Für Patienten mit höheren Laktatdehydrogenase Werten waren es 3,6 Monate ( $p=0,886$ ). Bei einem Cutoff von 250 U/ml zeigte sich keine Differenz im medianen progressionsfreien Überleben zwischen den Gruppen (3,9 vs. 3,8 Monate;  $p=0,405$ ). Betrachtete man den natürlichen Logarithmus des LDH Spiegels so ergab sich eine Risikoerhöhung auf das 1,56-fache, die mit einem p-Wert von 0,429 keine statistische Signifikanz besaß. Insgesamt deutete sich kein prognostischer Einfluss der Höhe der Laktatdehydrogenase im Serum auf die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung an.

Tabelle 41 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig vom LDH Wert

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (OS)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log- Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>LDH Median</b>				
≤ 210 U/l (30)	7,2 (4,3 – 10,2)	0,907	1,04 (0,57 – 1,88)	0,907
> 210 U/l (29)	5,8 (4,1 – 7,5)			
<b>LDH Obergrenze</b>				
≤ 250 U/l (43)	7,1 (4,6 – 9,6)	0,999	1,00 (0,52 – 1,92)	0,999
> 250 U/l (16)	5,8 (3,4 – 8,1)			
<b>LDH Cutoff 470 U/l</b>				
≤ 470 U/l (55)	7,1 (4,5 – 9,8)	<b>0,043</b>	2,81 (0,99 – 7,99)	0,052
> 470 U/l (4)	1,5 (0,2 – 2,8)			
<b>ln [LDH] (59)</b>			1,65 (0,80 – 3,44)	0,178

Die Laktatdehydrogenase schien auch im Hinblick auf das mediane Gesamtüberleben für die Grenzwerte 210 bzw. 250U/l kein prognostischer Faktor zu sein. Für den Cutoff bei 210 U/l zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen (7,2 vs. 5,8 Monate;  $p=0,907$ ). Wählte man die Obergrenze des Normbereichs von 250 U/l als Cutoff Schwelle, war keine Differenz der Überlebenszeiten zwischen den Gruppen ersichtlich (7,1 vs. 5,8 Monate;  $p=0,999$ ). Betrachtete man den natürlichen Logarithmus vom LDH Wert, so zeigte sich ein leicht negativer Trend auf das mediane Gesamtüberleben ( $HR=1,65$ ;  $p=0,178$ ), der allerdings statistisch nicht signifikant war. Für einen in der Literatur für den Endpunkt OS beschriebenen und deshalb hier untersuchten Cutoff von 470 U/l (69) zeigte sich in dieser Arbeit im log-Rang Test ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (7,1 vs. 1,5 Monate;  $p=0,043$ ). In der Cox Regression erreichte die zugehörige HR von 2,81 nicht mehr die nötige statistische Signifikanz (0,053).

### 3.5.8 CRP

Tabelle 42 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig vom CRP Wert

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (TTP)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log- Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>CRP Median</b>				
≤ 2,1 mg/dl (32)	4,4 (2,3 – 6,4)	<b>0,036</b>	2,00 (1,03 – 3,89)	<b>0,040</b>
> 2,1 mg/dl (27)	2,8 (1,5 – 4,0)			
<b>CRP Obergrenze</b>				
≤ 0,5 mg/dl (13)	3,6 (0,8 – 6,3)	0,796	0,91 (0,43 – 1,92)	0,797
> 0,5 mg/dl (46)	4,0 (3,2 – 4,8)			
<b>CRP Cutoff 5,0 mg/dl</b>				
≤ 5,0 mg/dl (44)	4,0 (3,5 – 4,5)	<b>0,001</b>	4,31 (1,83 – 10,12)	<b>0,001</b>
> 5,0 mg/dl (15)	2,3 (0,8 – 3,8)			
<b>ln [CRP] (59)</b>			1,29 (0,93 – 1,81)	0,133

Für einen CRP Wert von unter 2,1 mg/dl (Median) lag das progressionsfreie Überleben bei 4,4 Monaten. Bei Individuen, mit einem höheren CRP Wert waren es 2,8 Monate. Dieser Unterschied war auf einem Signifikanzniveau von 0,036 von statistischer Bedeutung. Betrachtete man diesen Cutoff Wert im Cox Modell, so ergab sich eine statistisch signifikante Risikoerhöhung für hohe CRP Werte (HR= 2,00; p=0,040).

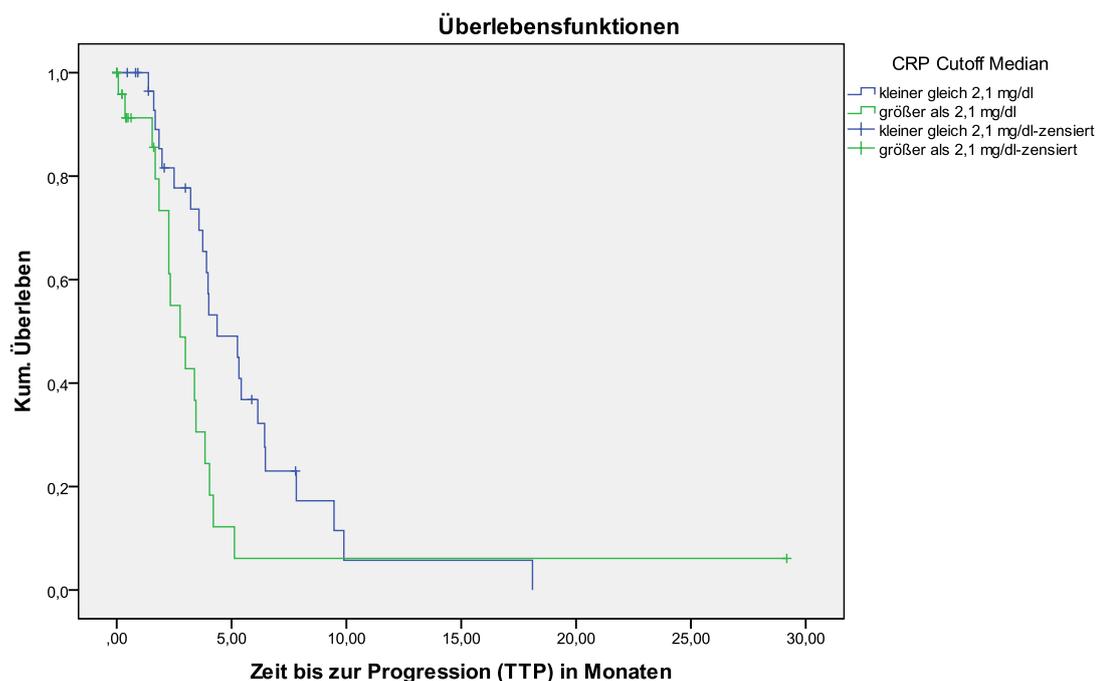


Abbildung 20 Kaplan-Meier Schätzer (TTP) abhängig vom CRP Wert; Cutoff 2,1 mg/dl;  $n=59$ , 4,4 vs. 2,8 Monate,  $p=0,036$

Der negative prognostische Einfluss eines hohen CRP Wertes auf die TTP bestätigte sich auch in der graphischen Darstellung der Überlebenskurven in Abbildung 20.

Für einen Cutoff Wert, der an der Obergrenze des Normbereichs (0,5 mg/dl) lag, zeigte sich kein prognostischer Einfluss des CRP Wertes. Im Gegensatz dazu war bei einem Cutoff von 5,0 mg/dl das Ergebnis mit einem p-Wert von 0,001 höchst signifikant (4,0 vs. 2,3 Monate). Das Risiko für einen Progress lag 4,31-mal höher bei Patienten mit CRP Spiegeln von über 5,0 mg/dl. Mit einem p-Wert von 0,001 lag auch hier höchste Signifikanz vor.

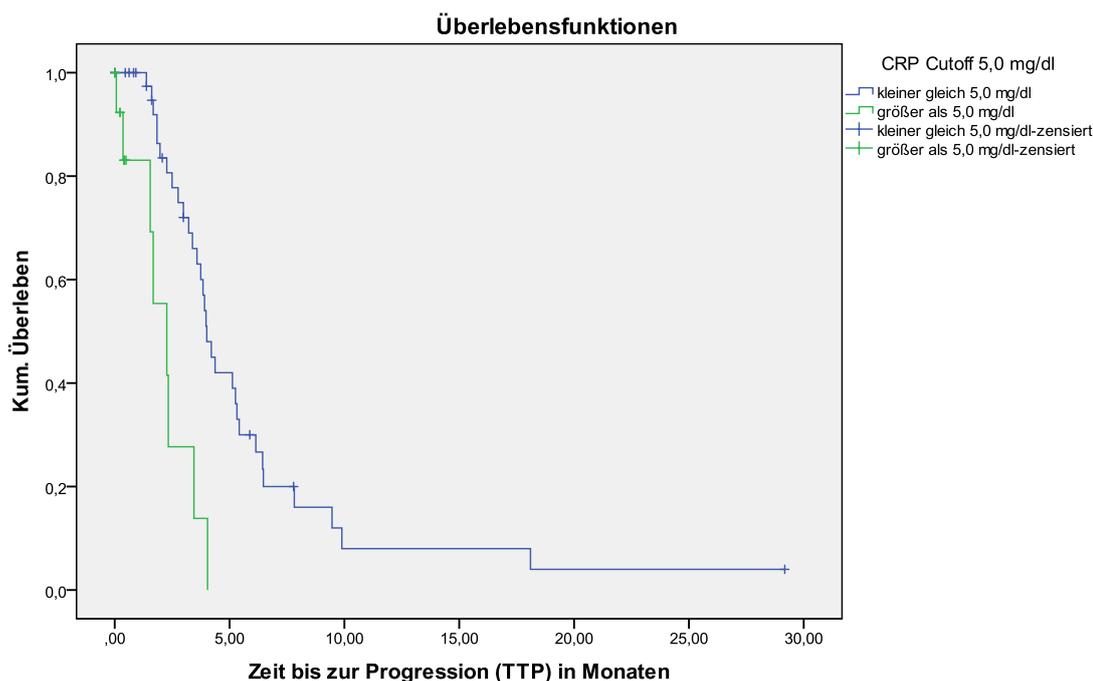


Abbildung 21 Kaplan-Meier Schätzer (TTP) abhängig vom CRP Wert; Cutoff 5,0 mg/dl; n=59, 4,0 vs. 2,3 Monate, p=0,001

Auch für den CRP Grenzwert von 5,0 mg/dl lieferte der obige Kaplan-Meier Schätzer gut interpretierbare Überlebenskurven. Es zeigt sich wiederum eine ungünstige Prognose hoher CRP Werte auf die TTP.

Betrachtete man den CRP Wert kontinuierlich als natürlichen Logarithmus im Cox Modell, schien er kein prognostischer Faktor zu sein (HR=1,29; p=0,133). Es zeigte sich nur bei den Cutoff Werten von 2,1 mg/dl und 5 mg/dl ein statistisch signifikanter negativer Einfluss auf die Zeit bis zum Tumorprogress.

Tabelle 43 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig vom CRP Wert

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (OS)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>CRP Median</b>				
≤ 2,1 mg/dl (32)	10,4 (3,2 -17,6)	<b>0,003</b>	2,41 (1,32 – 4,39)	<b>0,004</b>
> 2,1 mg/dl (27)	5,0 (3,4 – 6,5)			
<b>CRP Obergrenze</b>				
≤ 0,5 mg/dl (13)	10,4 (5,8 – 15,0)	0,659	1,17 (0,58 – 2,38)	0,659
> 0,5 mg/dl (46)	5,8 (5,0 – 6,7)			

**CRP Cutoff 5,0 mg/dl**

≤ 5,0 mg/dl (44)	8,3 (4,6 – 12,0)	<b>0,004</b>	2,56 (1,31 – 5,00)	<b>0,006</b>
> 5,0 mg/dl (15)	4,7 (0,2 – 9,3)			

**ln [CRP] (59)**

	1,41 (1,08 – 1,83)	<b>0,010</b>
--	--------------------	--------------

Setzte man die Cutoff Schwelle für den CRP Wert bei 2,1 mg/dl (Median) an, so ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des OS. Patienten, deren CRP Wert über der Schwelle lag, hatten ein kürzeres Gesamtüberleben (10,4 vs. 5,0 Monate;  $p=0,003$ ) und somit ein erhöhtes Risiko zu versterben ( $HR=2,41$ ;  $p=0,004$ ).

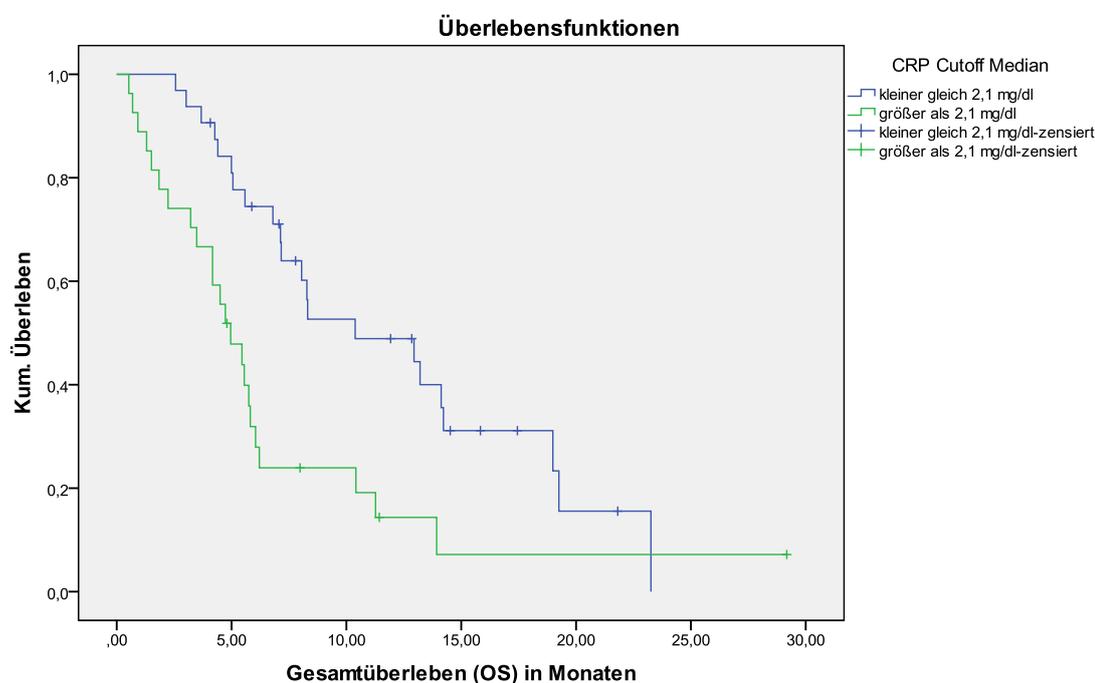


Abbildung 22 Kaplan-Meier Schätzer (OS) abhängig vom CRP; Cutoff 2,1 mg/dl;  $n=59$ , 10,4 vs. 5,0 Monate,  $p=0,003$

Dies spiegelte sich auch in den obigen Überlebenskurven der beiden Gruppen wieder. Patienten, deren CRP Spiegel unter 2,1 mg/dl lag, hatte ein besseres OS.

Für einen Cutoff von 0,5 mg/dl (Obergrenze des Normbereichs) bestätigte sich dieses Ergebnis nicht (10,4 vs. 5,8 Monate;  $p=0,659$ ).

Erhöhte man die Cutoff Schwelle auf 5,0 mg/dl zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (8,3 vs. 4,7 Monate;  $p=0,004$ ). Patienten in der Gruppe mit höheren CRP

Werten (CRP > 5,0 mg/dl) trugen ein erhöhtes Risiko vorzeitig zu versterben (HR= 2,56; p=0,006).

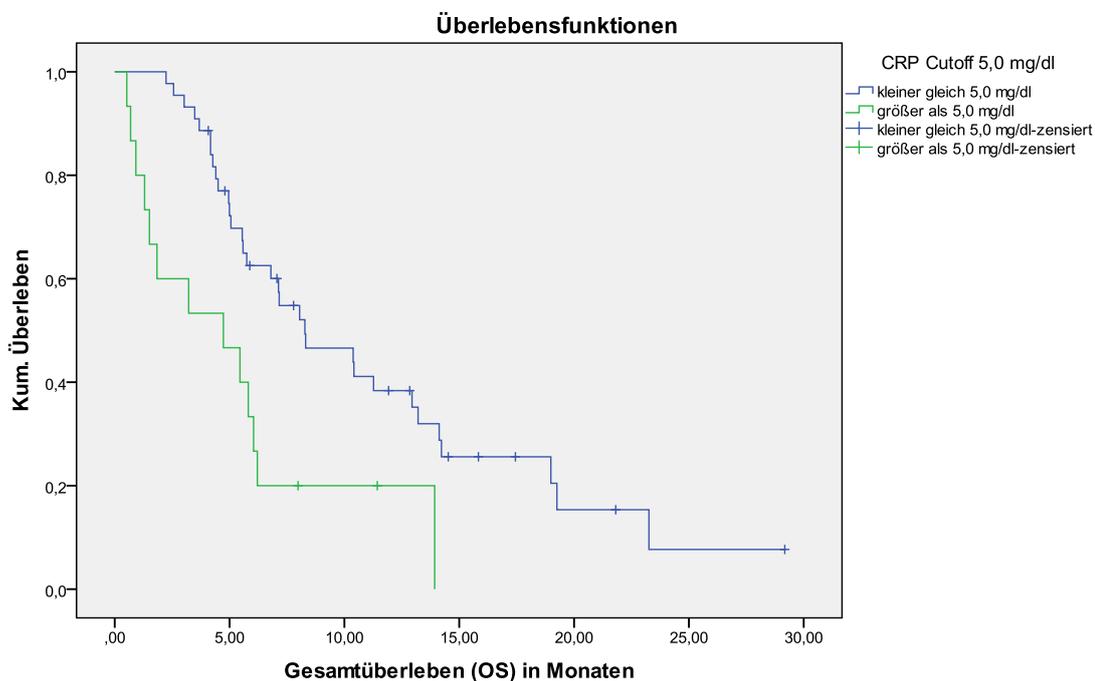


Abbildung 23 Kaplan-Meier Schätzer (OS) abhängig vom CRP; Cutoff 5,0 mg/dl; n=59, 8,3 vs. 4,7 Monate, p=0,004

Auch die Betrachtung des natürlichen Logarithmus des CRP Werts im Coxschen Modell zeigte einen statistisch signifikanten negativen Einfluss der Höhe des CRP Wert auf das Gesamtüberleben (HR=1,41; p=0,010). Der CRP Wert erschien insgesamt als ein prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom.

### 3.5.9 Leukozyten

Tabelle 44 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig von der Leukozytenzahl

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (TTP)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>Leukozyten Median</b>				
≤ 8100 1/μl (30)	3,9 (2,9 – 4,9)	0,368	1,34 (0,70 – 2,56)	0,370
> 8100 1/μl (29)	3,8 (1,0 – 5,8)			
<b>Leukozyten Obergrenze</b>				
≤ 11.000 1/μl (46)	4,0 (3,5 – 4,5)	<b>0,002</b>	4,25 (1,60 – 11,27)	<b>0,004</b>
> 11.000 1/μl (13)	2,3 (0,3 – 4,2)			
<b>Leukozyten linear in 10<sup>9</sup>/l (59)</b>			1,06 (0,92 – 1,21)	0,410
<b>ln [Leukozyten] (59)</b>			1,51 (0,46 – 4,95)	0,495

Für die Leukozyten ergab sich bei einem Cutoff Wert von 11.000/μl (Obergrenze des Normbereichs) ein negativer, statistisch signifikanter Einfluss auf die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (HR=4,25; p=0,004). Auch im Log-Rang Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied der medianen Dauer bis zum Progress (4,0 vs. 2,3 Monate; p=0,002).

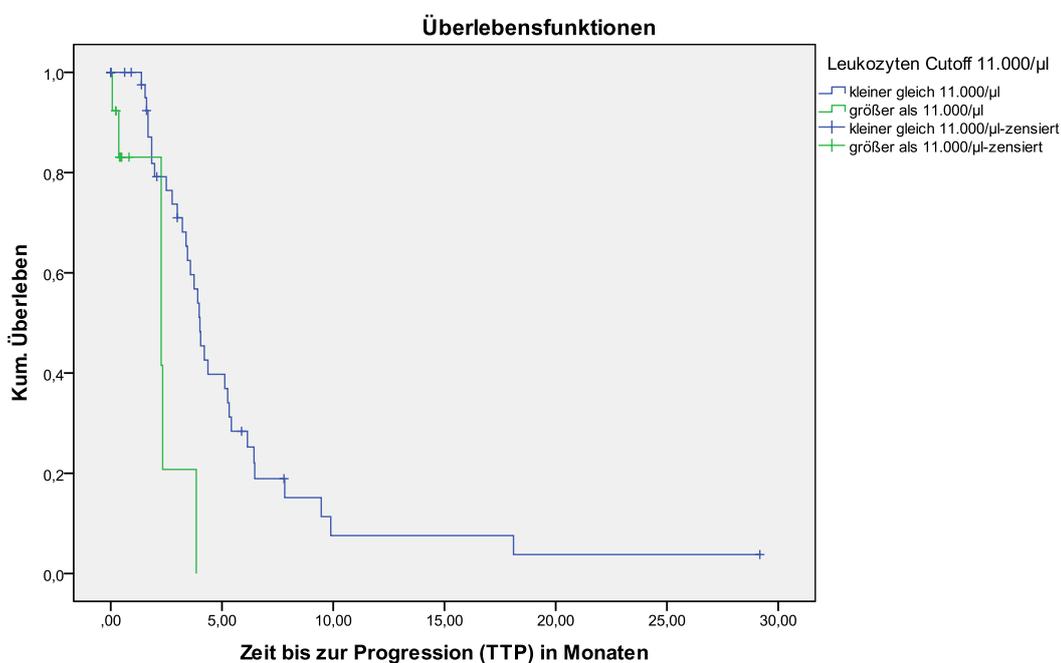


Abbildung 24 Kaplan-Meier Schätzer (TTP) abhängig von der Leukozytenzahl; Cutoff 11.000/μl; n=59, 4,0 vs. 2,3 Monate, p=0,002

Bis auf eine einmalige Überschneidung im Anfangsbereich zeigen die obigen Kaplan-Meier Kurven einen Unterschied zwischen den Gruppen bei einem Grenzwert von 11.000 Leukozyten/ $\mu\text{l}$ .

Wählte man den Median mit 8100 Leukozyten/ $\mu\text{l}$  als Cutoff, stellte sich die Leukozytenzahl nicht mehr als prognostischer Parameter dar (HR=1,34; p=0,370). Darüber hinaus fand sich bei diesem Cutoff kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit weniger bzw. mehr als 8100 Leukozyten/ $\mu\text{l}$  (3,9 vs. 3,8 Monate; 0,368). Auch die kontinuierliche Betrachtung der Leukozytenzahl im Coxschen Regressionsmodell, lieferte keinen Anhalt mehr für eine prognostische Bedeutung für die mediane Zeit bis zum Progress (lineare Betrachtung: HR=1,06; p=0,410/ Betrachtung des natürlichen Logarithmus: HR=1,51; p=0,495). Die Anzahl der Leukozyten war nur für einen Cutoff am oberen Ende des Normbereichs (11.000/ $\mu\text{l}$ ) ein prognostischer Faktor.

Tabelle 45 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig von der Leukozytenzahl

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (OS)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>Leukozyten Median</b>				
≤ 8100 1/ $\mu\text{l}$ (30)	8,3 (4,6 – 12,0)	0,198	1,47 (0,81 – 2,65)	0,201
> 8100 1/ $\mu\text{l}$ (29)	5,6 (4,3 – 6,8)			
<b>Leukozyten Obergrenze</b>				
≤ 11.000 1/ $\mu\text{l}$ (46)	8,1 (4,0 – 12,1)	<b>0,002</b>	2,81 (1,42 – 5,55)	<b>0,003</b>
> 11.000 1/ $\mu\text{l}$ (13)	3,2 (0,0 – 6,6)			
<b>Leukozyten linear in <math>10^9/\text{l}</math> (59)</b>			1,21 (1,01 – 1,33)	<b>0,001</b>
<b>ln [Leukozyten] (59)</b>			4,57 (1,70 – 12,26)	<b>0,003</b>

Bereits im Hinblick auf die Zeit bis zum Tumorprogress erwies sich der Cutoff von 11.000 Leukozyten/ $\mu\text{l}$  (Obergrenze des Normbereichs) als statistisch signifikant. Dies bestätigte sich auch für das mediane Gesamtüberleben. Die Gruppe, deren Leukozytenzahl sich unterhalb der Obergrenze des Normbereichs befand, lebte länger (8,1 vs. 3,2 Monate; p=0,002). Folglich lag auch das Sterberisiko für diese Gruppe höher (HR=2,81; p=0,003).

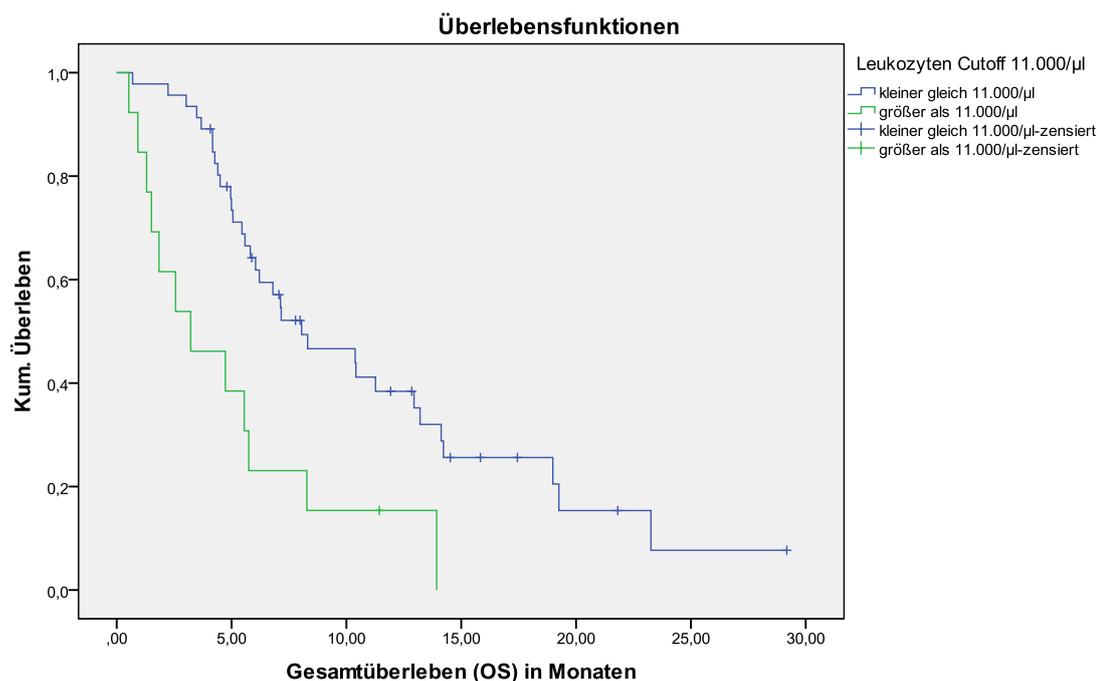


Abbildung 25 Kaplan-Meier Schätzer (OS) abhängig von der Leukozytenzahl; Cutoff 11.000/ $\mu$ l;  $n=59$ , 8,1 vs. 3,2 Monate,  $p=0,002$

Für einen Cutoff bei 8100 Leukozyten/ $\mu$ l ist das Ergebnis statistisch nicht signifikant, dennoch zeichnete sich weiterhin ein leichter Trend zugunsten der Patienten mit niedriger Leukozytenzahl ab (8,3 vs. 5,6 Monate;  $p=0,198$ ). Bei der kontinuierlichen Betrachtung der Leukozytenzahl linear bzw. ihres natürlichen Logarithmus im Cox-Modell zeigte sich ein statistisch signifikanter prognostischer Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben (linear:  $HR=1,21$ ;  $p=0,001$ ;  $\ln[\text{Leukozyten}]$ :  $HR=4,57$ ;  $p=0,003$ ).

### 3.5.10 Hämoglobin

Tabelle 46 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig vom Hämoglobin Wert

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (TTP)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>Hämoglobin Median</b>				
≤ 12,5 g/dl (32)	3,5 (2,3 – 4,7)	0,229	0,68 (0,35 – 1,29)	0,233
> 12,5 g/dl (27)	4,2 (2,4 – 6,0)			
<b>Hämoglobin Cutoff 10g/dl</b>				
≤ 10 g/dl (3)	1,8 ()	0,233	0,42 (0,10 – 1,83)	0,249
> 10 g/dl (56)	3,9 (3,2 – 4,6)			
<b>ln [Hämoglobin] (59)</b>			0,57 (0,04 – 7,54)	0,667

Der Hämoglobin Wert hatte weder bei verschiedenen Cutoffs (Median 12,5 g/dl; Cutoff 10 g/dl), noch in der kontinuierlichen Betrachtung mit Hilfe des Cox Modells (ln[Hämoglobin]) einen statistisch signifikanten Einfluss auf die mediane Dauer bis zum Tumorprogress. Die genauen Ergebnisse der Analyse sind in der obigen Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 47 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig vom Hämoglobin Wert

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (OS)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>Hämoglobin Median</b>				
≤ 12,5 g/dl (32)	5,5 (4,6 – 6,3)	0,156	0,65 (0,36 – 1,18)	0,159
> 12,5 g/dl (27)	10,4 (4,5 – 16,4)			
<b>Hämoglobin Cutoff 10 g/dl</b>				
≤ 10 g/dl (3)	5,0 (0,0 – 11,4)	0,170	0,45 (0,14 – 1,46)	0,182
> 10 g/dl (56)	7,1 (4,7 – 9,6)			
<b>ln [Hämoglobin] (59)</b>			0,21 (0,02 – 2,40)	0,208

Patienten, deren Hämoglobin Wert im Blut über 12,5 g/dl (Median) lag, lebten länger als Patienten bei denen diese Schwelle nicht überschritten wurde (10,4 vs. 5,5 Monate;  $p=0,156$ ). Dies galt auch für einen Hämoglobin Wert von 10 g/dl (7,1 vs. 5,0 Monate;  $p=0,170$ ). Obwohl die nötige statistische Signifikanz nicht erreicht wurde, ließ sich ein Trend zugunsten von Patienten mit höherem Hämoglobin Spiegel beobachten. Der Einfluss hoher Hämoglobin Spiegel war protektiv zu bewerten.

Betrachtete man den Hämoglobin Spiegel kontinuierlich ( $\ln[\text{Hämoglobin}]$ ) im Cox Modell, so ergab sich eine HR von 0,21. Der p-Wert lag bei 0,208 und war damit statistisch nicht signifikant.

### 3.5.11 25-OH Vitamin D3

*Tabelle 48 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig vom 25-OH VitD3 Spiegel*

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (TTP)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>25-OH VitD3 Median</b>				
≤ 19,9 ng/ml (18)	4,0 (2,8 – 5,1)	0,912	1,05 (0,45 – 2,45)	0,912
> 19,9 ng/ml (17)	3,5 (1,9 – 5,0)			
<b>25-OH VitD3 Messgrenze</b>				
≤ 10 ng/ml (10)	4,0 (2,0 – 5,9)	0,911	1,05 (0,42 – 2,63)	0,911
> 10 ng/ml (25)	4,0 (3,0 – 5,1)			
<b><math>\ln</math> [25-OH VitD3] (35)</b>			0,98 (0,44 – 2,16)	0,954

Der mediane 25-OH VitD3 Spiegel von 19,9 ng/ml hatte als Cutoff Wert keine prognostische Bedeutung für das progressionsfreie Überleben (4,0 vs. 3,5 Monate;  $p=0,912$ ). Auch für einen Cutoff bei 10 ng/ml zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (4,0 vs. 4,0 Monate;  $p=0,954$ ). Betrachtete man den natürlichen Logarithmus des 25-OH VitD3 Spiegels im Cox-Modell, ergab sich kein Einfluss auf das Risiko, einen Progress zu bekommen ( $HR=0,98$ ;  $p=0,954$ ).

*Tabelle 49 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig vom 25-OH VitD3 Spiegel*

Merkmal (n=)	Kaplan-Meier Analyse (OS)		Univariate Cox Regression	
	Monate (95%KI)	p-Wert Log-Rang Test	HR (95% KI)	p-Wert
<b>25-OH VitD3 Median</b>				
≤ 19,9 ng/ml (18)	13,0 (1,8 – 24,1)	0,074	2,15 (0,91 – 5,08)	0,081
> 19,9 ng/ml (17)	5,8 (3,6 – 7,9)			
<b>25-OH VitD3 Messgrenze</b>				
≤ 10 ng/ml (10)	5,6 (0,0 – 13,1)	0,601	1,28 (0,50 – 3,29)	0,602
> 10 ng/ml (25)	7,2 (4,3 – 10,0)			
<b><math>\ln</math> [25-OH VitD3] (35)</b>			1,38 (0,58 – 3,27)	0,462

Beim 25-OH VitD3 zeigte sich für den Cutoff von 19,9 ng/ml (Median) ein negativer Trend auf das mediane Gesamtüberleben (13,0 vs. 5,8 Monate;  $p=0,074$ ). Das Sterberisiko war für die Gruppe, deren Vitamin D3 Spiegel über dem Median lag, 2,15-fach höher. Das Ergebnis erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ( $p=0,081$ ). Wenn man den Cutoff auf die Messgrenze von 10 ng/ml legte, ließ sich dieser Trend nicht mehr nachvollziehen (5,6 vs. 7,2 Monate;  $p=0,601$ ). Betrachtete man den natürlichen Logarithmus des 25-OH VitD3 Spiegels im Cox-Modell, ergab sich ein Risikozuwachs um den Faktor 1,38, wenn die untersuchte Variable um eine Einheit stieg. Mit einem p-Wert von 0,462 war hier ein Trend schwer zu erkennen.

### 3.6 Multivariate Analyse der Baseline Marker und anderer prognostischer Faktoren

Faktoren, die in der univariaten Analyse statistische Signifikanz erreichten ( $p \leq 0,05$ ), wurden nun in ein multivariates Cox-Modell mit den Endpunkten TTP oder OS mit einbezogen.

In ein multivariates Modell mit dem Progress als Endpunkt (TTP) wurden die Variablen ECOG Status (dichotom), OP Status, CRP mit Cutoff bei 5,0 mg/dl, Leukozyten mit Cutoff bei 11.000/ $\mu$ l sowie CEA und CYFRA 21-1 nach Transformation in den natürlichen Logarithmus aufgenommen. Zuerst wurde aufgrund der geringen Fallzahlen und vielen zensierten Ereignissen beim Endpunkt TTP die Methode „Einschluss“ gewählt, um die Variablen in ihrer Gesamtheit in Bezug auf die TTP darzustellen, danach wurden nur die Baseline Marker mit der Methode „rückwärts schrittweise“ untersucht, da hier nur 4 Parameter univariat signifikant waren und somit kein Problem aufgrund der geringen Fallzahl entstand.

*Tabelle 50 Multivariate Analyse aller statistisch signifikanter prognostischer Faktoren bei palliativem Therapiebeginn in Bezug auf die TTP – Methode „Einschluss“*

<b>Merkmal (n=)</b>	<b>HR (95% KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>ECOG Status (0+1 vs. 2+3) (58)</b>	9,39 (1,96 – 44,98)	<b>0,005</b>
<b>OP Status (nein vs. ja) (59)</b>	0,41 (0,11 – 1,49)	0,177
<b>CRP Cutoff 5,0 mg/dl (59)</b>	1,47 (0,41 – 5,22)	0,554
<b>Leukozyten Cutoff 11.000/<math>\mu</math>l (59)</b>	8,91 (1,54 – 51,52)	<b>0,015</b>

<b>ln[CEA] (59)</b>	1,11 (0,82 – 1,50)	0,494
<b>ln[CYFRA 21-1] (39)</b>	1,17 (0,72 – 1,91)	0,522

Die obige Tabelle stellt die Ergebnisse der multivariaten Analyse von allen in der univariaten Analyse statistisch signifikanten Variablen dar. Es ergab sich ein unabhängiger prognostischer Stellenwert des ECOG Status. Patienten die der Gruppe ECOG 2+3 zugeordnet waren, hatten ein erhöhtes Risiko für einen frühen Progress (HR=9,39; p=0,005). Auch der Leukozyten Cutoff bei 11.000/ $\mu$ l brachte ein statistisch signifikantes Ergebnis und ist somit ein unabhängiger Prognosefaktor (HR=8,91; p=0,015).

Im nächsten Schritt wurden die Baseline Laborparameter im multivariaten Modell mit der Methode „rückwärts schrittweise“ im Hinblick auf die TTP untersucht. Tabelle 51 zeigt jeweils die HR und den p-Wert im letzten Schritt vor Eliminierung der Variablen.

*Tabelle 51 Multivariate Analyse aller statistisch signifikanter Baseline Laborparameter bei palliativem Therapiebeginn in Bezug auf die TTP – Methode „rückwärts schrittweise“*

<b>Merkmal (n=)</b>	<b>HR (95% KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>CRP Cutoff 5,0 mg/dl (59)</b>	1,75 (0,53 – 5,82)	0,360
<b>Leukozyten Cutoff 11.000/<math>\mu</math>l (59)</b>	11,72 (2,67 – 51,42)	<b>0,001</b>
<b>ln[CEA] (59)</b>	1,00 (0,76 – 1,31)	0,996
<b>ln[CYFRA 21-1] (39)</b>	1,35 (0,92 – 1,97)	0,125

In der multivariaten Analyse der Baseline Laborparameter erreichten nur die Leukozyten bei einem Cutoff von 11.000/ $\mu$ l unabhängige statistische Signifikanz (HR=11,72; p=0,001).

Für den Endpunkt OS wurden folgende Variablen in die multivariate Analyse mit einbezogen: Parenterale Ernährung (nein vs. ja), ECOG Status (dichotom), OP (nein vs. ja), UICC Stadium bei Erstdiagnose (dichotom), Albumin Cutoff 3,5 mg/dl, CA 19-9 Cutoff 10.000 U/ml, CYFRA 21-1 Cutoff 4,9 ng/ml, Haptoglobin Cutoff 2,05 g/l, SAA Cutoff 22 mg/l, CRP Cutoff 2,1 mg/dl, Leukozyten Cutoff 11.000/ $\mu$ l sowie der

natürliche Logarithmus von CYFRA 21-1, Haptoglobin, CRP und den Leukozyten. Aufgrund der geringen Fallzahl konnten nicht alle Parameter auf einmal untersucht werden. Deshalb wurden zuerst nur die Patientencharakteristika multivariat in Bezug auf das OS betrachtet, danach die univariat signifikanten Grenzwerte der Baseline Laborparameter und zum Schluss gesondert die natürlichen Logarithmen. All dies geschah mit Hilfe der Methode „rückwärts schrittweise“. Eine Darstellung aller Faktoren in einem einzigen multivariaten Modell war aufgrund dem Missverhältnis zwischen der geringen Fallzahl (n=59) und den vielen univariat statistisch signifikanten Faktoren nicht möglich.

*Tabelle 52 Multivariate Analyse aller statistisch signifikanter Patientencharakteristika bei palliativem Therapiebeginn in Bezug auf das OS – Methode „rückwärts schrittweise“*

<b>Merkmal (n=)</b>	<b>HR (95% KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Parenterale Ernährung (nein vs. ja) (59)</b>	1,07 (0,21 – 5,48)	0,983
<b>ECOG Status (0+1 vs. 2+3) (58)</b>	3,83 (1,53 – 7,49)	<b>0,003</b>
<b>OP Status (nein vs. ja) (59)</b>	0,33 (0,16 – 0,70)	<b>0,004</b>
<b>UICC Stadium ED (I+II vs. III+IV) (59)</b>	1,77 (0,64 – 4,94)	0,273

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse mit der Methode „rückwärts schrittweise“ wurden die Variablen „Parenterale Ernährung“ und „UICC Stadium ED“ eliminiert. Als unabhängige prognostische Parameter für das mediane Gesamtüberleben sind der ECOG Status (HR=3,83; p=0,003) und der OP Status (HR=0,33; p=0,004) übrig geblieben. Einen schlechten ECOG Status zu haben (ECOG 2+3) erhöhte das Risiko, wohingegen ein positiver OP Status das Risiko zu versterben verringerte.

*Tabelle 53 Multivariate Analyse aller statistisch signifikanter Baseline Laborparameter bei palliativem Therapiebeginn in Bezug auf das OS – Methode „rückwärts schrittweise“*

<b>Merkmal (n=)</b>	<b>HR (95% KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Albumin Cutoff 3,5 mg/dl (51)</b>	0,47 (0,14 – 1,56)	0,216
<b>CA 19-9 Cutoff 10.000 U/ml (59)</b>	0,63 (0,16 – 2,48)	0,492
<b>CYFRA 21-1 Cutoff 4,9 ng/ml (39)</b>	8,12 (2,62 – 25,11)	<b>0,001</b>
<b>Haptoglobin Cutoff 2,05 g/l (50)</b>	1,80 (0,60 – 5,38)	0,296

<b>SAA 22 mg/l (41)</b>	0,35 (0,08 – 1,50)	0,155
<b>CRP Cutoff 2,1 mg/dl (59)</b>	0,99 (0,15 – 6,49)	0,987
<b>Leukozyten Cutoff 11.000/<math>\mu</math>l (59)</b>	2,03 (0,65 – 6,39)	0,225

Untersuchte man die Cutoffs der Baseline Laborparameter, so wurden nahezu alle Cutoffs, die in der univariaten Analyse noch signifikant waren, eliminiert. Der einzige Marker, der unabhängige statistische Signifikanz erreichte, war der CYFRA 21-1 Cutoff bei 4,9 ng/ml (Median). Mit einem p-Wert von 0,001 war dieser Marker höchst signifikant (HR=8,12).

*Tabelle 54 Multivariate Analyse aller statistisch signifikanter Baseline Laborparameter (ln) bei palliativem Therapiebeginn in Bezug auf das OS – Methode „rückwärts schrittweise“*

<b>Merkmal (n=)</b>	<b>HR (95% KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>ln[CYFRA 21-1] (39)</b>	1,44 (1,07 – 1,95)	<b>0,017</b>
<b>ln[Haptoglobin] (50)</b>	2,70 (1,27 – 5,72)	<b>0,010</b>
<b>ln[CRP] (59)</b>	0,92 (0,57 – 1,49)	0,742
<b>ln[Leukozyten] (59)</b>	4,25 (1,10 – 16,38)	<b>0,036</b>

Betrachtete man die natürlichen Logarithmen der Baselinemarker CYFRA 21-1, Haptoglobin, CRP und der Leukozytenzahl, wurde im multivariaten Cox-Modell mit der Methode „rückwärts schrittweise“ nur der ln[CRP] eliminiert. Die anderen Marker waren unabhängige Prognosefaktoren für das mediane Gesamtüberleben beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom und damit auch in der multivariaten Analyse statistisch signifikant. Die Zunahme des natürlichen Logarithmus um eine logarithmische Einheit erhöhte das Sterberisiko für den Marker CYFRA 21-1 um den Faktor 1,44 (p=0,017), für das Haptoglobin um den Faktor 2,70 (p=0,010) und für die Leukozyten um den Faktor 4,25 (p=0,036).

### 3.7 Prognostischer Index

In Anlehnung an eine Arbeit von Ishii et al. wurde aus den statistisch signifikanten unabhängigen Prognosefaktoren ein prognostischer Index berechnet (61). Dieser bezieht sich auf das mediane Gesamtüberleben und wurde mit Hilfe des beschriebenen Algorithmus in der Arbeit von 1996 auf dieses Patientenkollektiv abgestimmt.

In der multivariaten Analyse hatten der dichotomisierte ECOG Status und das CYFRA 21-1 mit Cutoff bei 4,9 ng/ml einen unabhängigen prognostischen Einfluss auf das OS. Um den  $\beta$ -Koeffizienten zu berechnen, wurden diese beiden Werte nochmals gesondert in einer multivariaten Analyse betrachtet.

*Tabelle 55 Multivariate Analyse der unabhängigen prognostischen Marker in Bezug auf das OS – Methode „rückwärts schrittweise“*

Merkmals (n=)	HR	$\beta$ -Koeffizient	p-Wert
ECOG Status (0+1 vs. 2+3) (58)	3,07	1,12	<b>0,023</b>
CYFRA 21-1 Cutoff 4,9 ng/ml (39)	6,39	1,84	<b>0,001</b>

Wie bei den statistischen Methoden bereits beschrieben (siehe 2.3.2) wurde nun der prognostische Index für jeden Patienten nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Index} = 1,12 \times (0 \text{ für ECOG Status } 0+1 \text{ und } 1 \text{ für ECOG Status } 2+3) \\ + 1,84 \times (0 \text{ für CYFRA } 21-1 \leq 4,9 \text{ ng/ml und } 1 \text{ für CYFRA } 21-1 > 4,9 \text{ ng/ml})$$

Es ergab sich eine Bandbreite an Ergebnissen von 0 bis 2,96. Die Gruppen wurden wie folgt gebildet:

*Tabelle 56 Gruppenbildung prognostischer Index*

Gruppe	Wertebereich	Anzahl der Patienten
A	$\leq 1$	15
B	$]1;2[$	12
C	$\geq 2$	11

Die 3 verschiedenen Gruppen wurden nun mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode auf ihr medianes Gesamtüberleben hin untersucht. Nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 57 Medianes Gesamtüberleben abhängig vom prognostischen Index

Merkmal	Kaplan-Meier Analyse (OS)	
	Monate	p-Wert Log-Rang Test
Gruppe A	14,2	<b>0,001</b>
Gruppe B	6,8	
Gruppe C	3,5	

Patienten, die weniger als einen Punkt im Index hatten (Gruppe A), lebten im Median 14,2 Monate ab Beginn der palliativen Chemotherapie. Wer zu Gruppe B gehörte, hatte ein OS von 6,8 Monaten und für Patienten der Gruppe C waren es nur 3,5 Monate. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,001 statistisch signifikant.

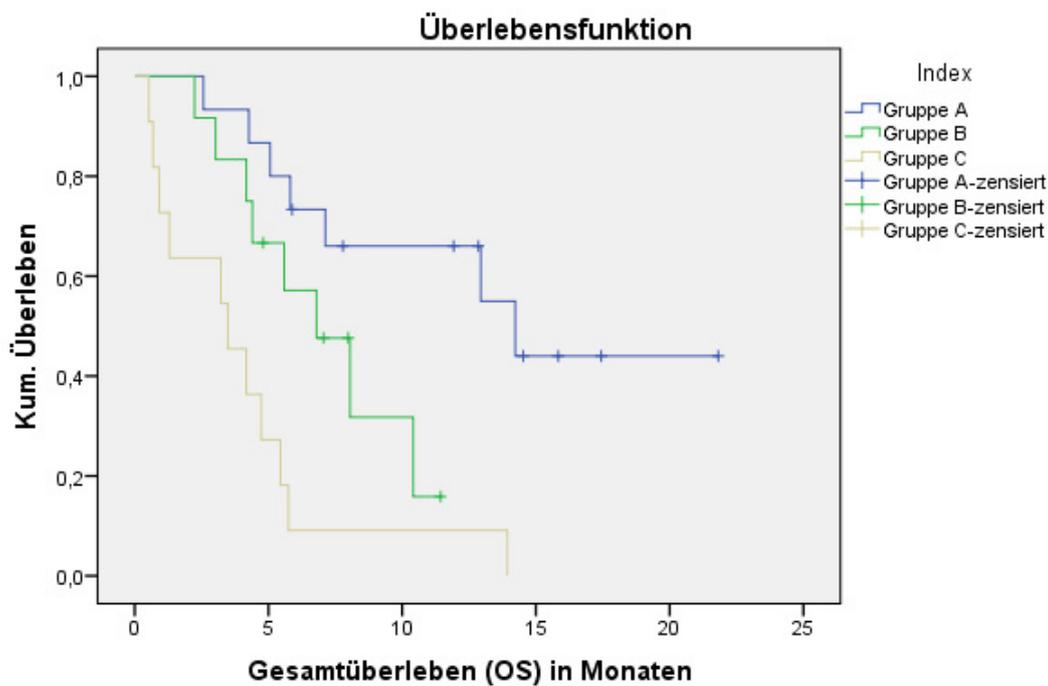


Abbildung 26 Kaplan-Meier Schätzer (OS) abhängig vom prognostischen Index

In der graphischen Auswertung mit Hilfe des Log-Rang Testes sah man einen eindeutigen Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen. Gruppe A hatte das längste mediane Gesamtüberleben und Gruppe C das schlechteste.

Nun wurde noch der ursprüngliche Ishii-Index auf das Patientenkollektiv in dieser Arbeit angewandt. Das heißt es wurden dieselben  $\beta$ -Koeffizienten und Variablen wie in der Originalarbeit benutzt.

Der Ishii-Index beinhaltet die Faktoren ECOG Status, CEA Wert und das Vorliegen von Fernmetastasen. Er berechnet sich wie folgt:

$$\text{Ishii-Index} = 1,55 \times (0 \text{ für ECOG-Status } 0 \text{ und } 1 \text{ und } 1 \text{ für ECOG Status } 2 \text{ und } 3) + 0,81 \times (0 \text{ für CEA } < 10 \text{ ng/ml und } 1 \text{ für CEA } \geq 10 \text{ ng/ml}) + 0,61 \times (0 \text{ für keine Fernmetastasen und } 1 \text{ für das Vorliegen von Fernmetastasen})$$

Die Berechnung lieferte eine Bandbreite von Ergebnissen, die zwischen 0 und 2,97 liegt. Es wurden auch hier 3 Gruppen gebildet.

*Tabelle 58 Gruppenbildung Ishii- Index*

Gruppe	Wertebereich	Anzahl der Patienten
A	< 1	32
B	]1;2[	19
C	$\geq 2$	8

Mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

*Tabelle 59 Medianes Gesamtüberleben abhängig vom Ishii Index*

Merkmal	Kaplan-Meier Analyse (OS)	
	Monate	p-Wert Log-Rang Test
Gruppe A	13,0	<b>0,001</b>
Gruppe B	5,8	
Gruppe C	3,5	

Patienten, deren Ishii-Index im Bereich der Gruppe A lag, lebten im Median noch 13,0 Monate ab Beginn der palliativen Chemotherapie. Bei Zugehörigen der Gruppe B waren es 5,8 Monate. Befand man sich in Gruppe C, also der Gruppe mit der höchsten Punktzahl und damit dem höchsten Risiko, lebte man ab Beginn der palliativen

Therapie 3,5 Monate. Der Unterschied zwischen den Gruppen war mit einem p-Wert von 0,001 statistisch signifikant.

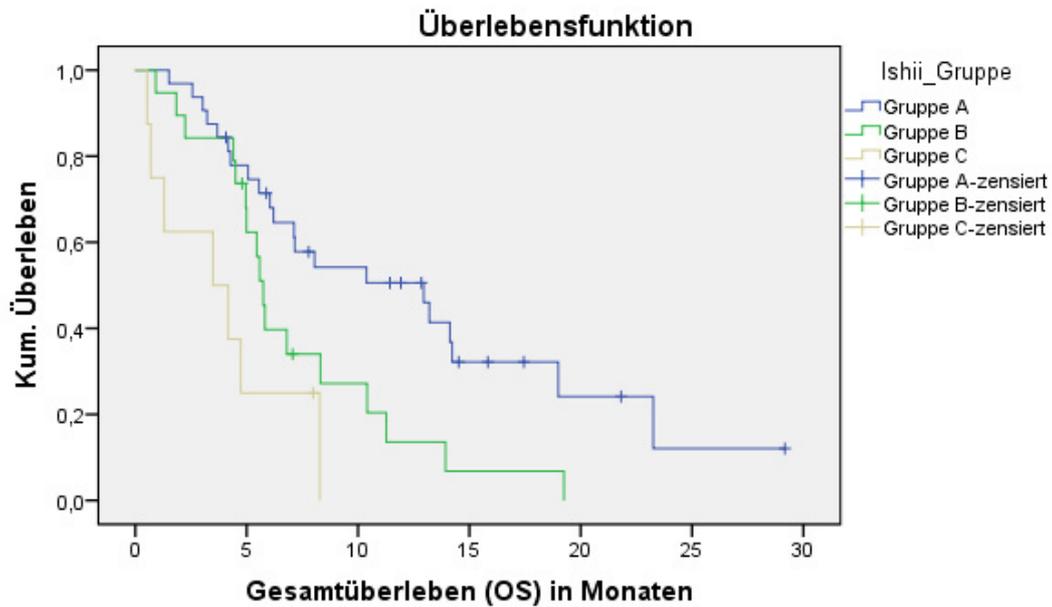


Abbildung 27 Kaplan-Meier Schätzer (OS) abhängig vom Ishii-Index

Auch hier sieht man in der graphischen Auswertung mit Hilfe des Log-Rang Tests einen klaren Unterschied zwischen den verschiedenen Risikogruppen. Auch hier hatte die Hochrisikogruppe „C“ das schlechteste mediane Gesamtüberleben.

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der signifikanten Prognosefaktoren

Dieser Abschnitt soll einen kurzen Überblick über alle signifikanten Prognosefaktoren bieten, die sich in dieser Arbeit ergeben haben. Beobachtet wurden der prognostische Einfluss von Tumorcharakteristika (siehe 3.2), von EGFR Genommutationen (siehe 3.3), von Patientencharakteristika (siehe 3.4) und von Baseline Laborparametern, die vor Beginn der palliativen Erstlinientherapie bestimmt wurden (siehe 3.5). Als Endpunkte wurden die mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) und das mediane Gesamtüberleben (OS) gewählt.

*Tabelle 60 Signifikante Prognosefaktoren im Hinblick auf die TTP*

Merkmal	Kaplan-Meier Test (TTP)	p-Wert log-Rang Test	HR
<b>negativer prognostischer Einfluss</b>			
<b>ECOG Status</b> (ECOG 0 + 1 vs. ECOG 2 + 3)	4,0 vs. 2,8 Monate	<b>0,025</b>	<b>3,04</b>
<b>CRP</b> (Cutoff 5,0 mg/dl)	4,0 vs. 2,3 Monate	<b>0,001</b>	<b>4,31</b>
<b>Leukozyten</b> (Cutoff Obergrenze 11.000 1/ $\mu$ l)	4,0 vs. 2,3 Monate	<b>0,002</b>	<b>4,25</b>
<b>positiver prognostischer Einfluss</b>			
<b>OP Status</b> (keine OP vs. OP)	3,8 vs. 4,0 Monate	<b>0,048</b>	<b>0,47</b>

Im Hinblick auf die TTP hatten Patienten mit einem höheren ECOG Status eine schlechtere Prognose. Auch der CRP Wert und die Anzahl der Leukozyten besaßen einen negativen Einfluss auf die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Sie waren sogar beide mit einem p-Wert von unter 0,05 höchst signifikant. Einen positiven Einfluss auf das Outcome (TTP) hatte hingegen der OP Status. Einen Überblick über den Einfluss der statistisch signifikanten Faktoren auf die Zeit bis zum Tumorprogress bietet die obige Tabelle.

Darüber hinaus haben in der univariaten Cox Analyse der natürliche Logarithmus des CEA und CYFRA 21-1 Spiegels einen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zum

Fortschreiten der Erkrankung besessen. Beide Tumormarker erwiesen sich als negative prognostische Faktoren.

*Tabelle 61 Signifikante Prognosefaktoren (linear oder logarithmiert) im univariaten Cox-Modell im Hinblick auf die TTP*

<b>Merkmal</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>p-Wert</b>
<b>CEA</b> (ln[CEA])	<b>1,25</b>	<b>0,022</b>
<b>CYFRA 21-1</b> (ln[CYFRA 21-1])	<b>1,57</b>	<b>0,016</b>

In Bezug auf das mediane Gesamtüberleben (OS) erreichten mehrere Patientencharakteristika und Baseline Marker die nötige statistische Signifikanz. Einen Überblick gibt folgende Tabelle:

*Tabelle 62 Signifikante Prognosefaktoren im Hinblick auf das OS*

<b>Merkmal</b>	<b>Kaplan-Meier Test (OS)</b>	<b>p-Wert log-Rang Test</b>	<b>HR</b>
<b>negativer prognostischer Einfluss</b>			
<b>EGFR 497 G/A</b> (Wildtyp vs. Mutation)	11,3 vs. 5,0 Monate	<b>0,013</b>	<b>2,86</b>
<b>Parenterale Ernährung</b> (nein vs. ja)	7,1 vs. 5,0 Monate	<b>0,044</b>	<b>4,06</b>
<b>ECOG Status</b> (ECOG 0 + 1 vs. ECOG 2 + 3)	7,2 vs. 4,5 Monate	<b>0,013</b>	<b>2,57</b>
<b>UICC Stadium bei ED</b> (UICC I+II vs. III+IV)	13,0 vs. 5,6 Monate	<b>0,017</b>	<b>2,34</b>
<b>CA 19-9</b> (Cutoff 10.000 U/ml)	7,2 vs. 4,4 Monate	<b>0,030</b>	<b>2,03</b>
<b>CYFRA 21-1</b> (Cutoff Median 4,9 ng/ml)	14,2 vs. 4,2 Monate	<b>0,001</b>	<b>5,53</b>
(Cutoff Obergrenze 3,3 ng/ml)	14,2 vs. 4,4 Monate	<b>0,003</b>	<b>3,59</b>
<b>Haptoglobin</b> (Cutoff Obergrenze 2,05 g/l)	10,4 vs. 5,5 Monate	<b>0,023</b>	<b>2,16</b>
<b>SAA</b> (Cutoff Median 22 mg/l)	10,4 vs. 5,0 Monate	<b>0,036</b>	<b>2,12</b>

<b>LDH</b> (Cutoff 470 U/l)	7,1 vs. 1,5 Monate	<b>0,048</b>	<b>2,81</b>
<b>CRP</b> (Cutoff 5,0 mg/dl)	8,3 vs. 4,7 Monate	<b>0,004</b>	<b>2,56</b>
<b>Leukozyten</b> (Cutoff Obergrenze 11.000 1/ $\mu$ l)	8,1 vs. 3,2 Monate	<b>0,002</b>	<b>2,81</b>
<b>positiver prognostischer Einfluss</b>			
<b>OP Status</b> (keine OP vs. OP)	5,8 vs. 13,0 Monate	<b>0,012</b>	<b>0,41</b>
<b>Albumin</b> (Cutoff Untergrenze 3,5 mg/dl)	1,5 vs. 8,3 Monate	<b>0,002</b>	<b>0,26</b>

Auch für das mediane Gesamtüberleben ergaben sich Faktoren mit einem guten bzw. mit einem schlechten Einfluss auf die Prognose. An Stelle 497 des EGFR Gens eine Mutation zu tragen, verkürzte signifikant das mediane Gesamtüberleben. Die anderen untersuchten Genloci und auch die Haplotypen des PIK3CA und AKT 1 Gens schienen keinen Einfluss auf die Prognose beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zu haben. Genauso wenig zeigten sich bei den Tumorcharakteristika signifikante Ergebnisse. Weitere das Outcome verschlechternde Faktoren waren eine parenterale Ernährung, ein schlechter ECOG Status, eine Einordnung der Erkrankung bei Erstdiagnose in ein hohes UICC Stadium und jeweils ein hoher Wert von CA 19-9, CYFRA 21-1, Haptoglobin, SAA, LDH, CRP und Leukozyten bei kategorialer Betrachtung. In Anlehnung an die Ergebnisse für die Zeit bis zum Progress war auch hier der OP Status ein positiver prognostischer Faktor. Auch ein hoher Albuminspiegel verbesserte die Prognose der Erkrankung. Eine Zusammenfassung der genauen Ergebnisse, der jeweiligen Signifikanzniveaus und der gewählten Cutoff Werte bietet nochmals die vorhergehende Tabelle.

Für das mediane Gesamtüberleben wurden auch die natürlichen Logarithmen der Baseline Marker betrachtet. Für CYFRA 21-1, Haptoglobin, CRP und die Leukozyten ergab sich jeweils ein negativer signifikanter Einfluss. Wie hoch dieser genau war, zeigt folgende Tabelle:

*Tabelle 63 Signifikante Prognosefaktoren (linear oder logarithmiert) im univariaten Cox-Modell im Hinblick auf das OS*

<b>Merkmal</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>p-Wert</b>
<b>CYFRA 21-1</b> (ln[CYFRA 21-1])	<b>1,30</b>	<b>0,013</b>
<b>Haptoglobin</b> (ln[Haptoglobin])	<b>1,97</b>	<b>0,036</b>
<b>CRP</b> (ln[CRP])	<b>1,41</b>	<b>0,010</b>
<b>Leukozyten</b> (linear in 10 <sup>9</sup> /l)	<b>4,57</b>	<b>0,003</b>

## 4.2 Prognostischer Einfluss der Tumorcharakteristika

Seitdem sich beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom ein statistisch signifikanter Therapievorteil für die Kombination von Gemcitabin und dem Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib ergeben hat (23), rückt der KRAS Mutationsstatus immer weiter in den Fokus des Interesses. Bei anderen Tumorarten, so zum Beispiel beim metastasierten kolorektalen Karzinom oder beim fortgeschrittenen kleinzelligen Bronchialkarzinom, wird ein im Codon 12 oder 13 mutiertes KRAS Gen in Zusammenhang mit einem schlechteren Therapieansprechen auf EGFRIs gebracht (70, 71). Darüber hinaus wird auch ein statistisch signifikanter negativer Einfluss auf die Zeit bis zum Tumorprogress und das mediane Gesamtüberleben beschrieben (72). Beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zeigt sich ein signifikanter negativer Einfluss einer Mutation der Tumorzellen im KRAS Gen auf das mediane Gesamtüberleben (73). In einer Studie von Kim et al. aus dem Jahr 2011 an Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zeigte sich unter Erlotinib Therapie ein schlechteres OS für Patienten, auf deren Tumorzellen eine KRAS Mutation vorlag. Das mediane Gesamtüberleben von mit Erlotinib behandelten Patienten lag bei KRAS Wildtyp bei 9,7 Monaten und bei KRAS Mutation bei 5,2 Monaten (p=0,002). Außerdem fand sich ein positiver statistisch signifikanter Einfluss des KRAS Wildtyps auf das OS unabhängig von der Therapie. Dieser wird von Kim et al. aber über einen Bias aus der mit Erlotinib behandelten Gruppe auf das Gesamtkollektiv erklärt (40).

In dieser Arbeit wurde der KRAS Status von Tumorzellen bei 36 Patienten untersucht. 12 Patienten besitzen den Wildtyp, 24 Patienten eine Mutation im Codon 12 oder 13. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Lee et al. bestand im hier untersuchten Kollektiv kein signifikanter Zusammenhang zwischen KRAS Mutationsstatus der Tumorzellen und medianem Gesamtüberleben (Wildtyp 5,8 Monate vs. Mutation 7,1 Monate;  $p=0,957$ ) (73). Auch bezüglich der Zeit bis zum Tumorprogress bestand kein Zusammenhang (siehe 3.2.1). In Anlehnung an die koreanische Studie aus dem Jahr 2011 wurde der Zusammenhang zwischen KRAS Mutation und Prognose in den beiden Therapiearmen „Chemo“ und „EGFRI“ untersucht (40). Im vorliegenden Patientenkollektiv führte auch eine Subgruppenanalyse zu keiner statistisch signifikanten Korrelation zwischen KRAS Mutationsstatus und den Endpunkten TTP und OS (siehe 3.2.1).

Darüber hinaus wurde, wie im Methodenteil beschrieben, eine Treatment Kovariaten Interaktion zwischen den beiden Therapiearmen und dem KRAS Status durchgeführt (siehe 3.2.2). Für die TTP ergab sich ein p-Wert von 0,443 und folglich zeigte sich in dieser Arbeit kein prädiktiver Einfluss des KRAS Status auf das Therapieansprechen mit „Chemotherapie“ oder „Chemotherapie und EGFRI“.

Die TKI für das OS lieferte ähnliche Ergebnisse. Auch hier ist der Unterschied mit einem p-Wert von 0,476 nicht signifikant. Auffällig ist jedoch, dass die beiden Gruppen ohne EGFRI's 14,1 bzw. 14,0 Monate lebten und die mit EGFRI's nur 5,6 bzw. 7,1 Monate. In der graphischen Darstellung der Überlebensfunktion (Abbildung 6) zeigt sich jedoch, dass der scheinbare Unterschied des medianen Gesamtüberlebens zwischen den Gruppen „Chemotherapie“ und „Chemotherapie und EGFRI“ keine Bedeutung hat. Alle 4 Kurven verlaufen im oberen als auch im unteren Bereich ähnlich und überschneiden sich mehrfach. Die Abweichung der Mediane zwischen den beiden Gruppen lässt sich über die hohe Diversität der Gruppen im mittleren Bereich erklären. Diese ist wahrscheinlich über die geringe Fallzahl zustande gekommen. So findet sich in dieser Arbeit auch im Hinblick auf das OS kein prädiktiver Einfluss des KRAS Status auf den Therapieerfolg der beiden unterschiedlichen Therapiearme.

Der prädiktive und prognostische Einfluss des Tumorcharakteristikums KRAS Mutationsstatus sollte in größeren, prospektiv angelegten Studien noch genauer untersucht werden.

Darüber hinaus wurde in dieser Arbeit der EGFR Expressionsstatus auf Tumorzellen von insgesamt 28 Patienten untersucht. In 53,6% der Fälle zeigte sich eine starke und in 42,9% der Fälle eine mäßige Expression des Rezeptors. Bei einem Patienten konnte keine EGFR Expression festgestellt werden. In der Literatur finden sich Werte für Patienten mit starker EGFR Expression zwischen 26,0% und 68,4% (74). Der Einfluss des EGFR Expressionsstatus auf die Prognose beim Pankreaskarzinom ist immer noch umstritten. Auf der einen Seite existieren Studien, die keinen Zusammenhang zwischen der EGFR Expressionsstatus und dem medianen Gesamtüberleben finden (75, 76). Andererseits wurden Studien veröffentlicht, die eine starke EGFR Expression mit einem aggressiveren Tumorwachstum und einem schlechteren medianen Gesamtüberleben in Verbindung bringen (77, 78). Keine dieser Studien untersuchte nur Patienten im palliativen Erkrankungsstatus. Valsecchi et al. zeigte in einer Studie mit 105 Pankreaskarzinompatienten, dass eine starke EGFR Expression mit einem 4,15-fach höheren Sterberisiko einhergeht ( $p=0,001$ ) (78). Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden. Weder für den Endpunkt Zeit bis zum Progress noch für das mediane Gesamtüberleben zeigte sich ein Unterschied zwischen den Gruppen mit mäßiger bzw. starker EGFR Expression. Auch bei Betrachtung der Therapiesubgruppen „Chemotherapie“ oder „EGFRI“ bestand für beide Endpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen EGFR Expressionsgruppen (siehe 3.2.1).

In Zukunft sollten prospektiv angelegte Studien mit größerer Fallzahl durchgeführt werden, um die Rolle des EGFR Expressionsstatus beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zu klären. Auch die prädiktive Rolle des EGFR Expressionsstatus in Bezug auf eine Therapie mit EGFRI's sollte weiterführend untersucht werden.

### **4.3 Prognostischer Einfluss der Genomanalyse**

In einer Studie von Tzeng et al. aus dem Jahr 2007 ergab sich ein Nachteil hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens für Patienten mit weniger als insgesamt 36 CA Wiederholungen des Intron 1 des EGFR Gens in ihrem Genom (13,7 vs. 30,6 Monate;  $p=0,002$ ). Das untersuchte Kollektiv umfasste aber nur Patienten, die mit kurativem Ansatz operiert wurden und keine im palliativen Erkrankungsstadium (36). Im Jahr 2010 wurde der prognostische Einfluss der CA Repeats im Intron 1 erneut untersucht.

In einem gemischten Patientenkollektiv aus kurativ und palliativ behandelten Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit weniger bzw. mehr als 36 CA Repeats (9,9 vs. 10,6 Monate,  $p=0,313$ ) (79). Ähnliche Ergebnisse liefert diese Arbeit. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit EGFR Intron 1 CA Repeat Genotyp (s/s) und denen mit (s/l) oder (l/l). Diese Ergebnisse zeigen sich sowohl in Bezug auf die Zeit bis zum Tumorprogress als auch auf das mediane Gesamtüberleben (siehe 3.3.1).

Die EGFR Polymorphismen -216 G/T, -191 C/A und 497 G/A im Genom der Patienten haben beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom unter EGFRi Behandlung einen Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit von Hautausschlägen. So zeigte sich in einer Studie von Pamar et al. für die Mutation im EGFR Genlokus 497 (Genotyp 497 GA oder AA) ein im Fisher Test statistisch signifikantes höheres Risiko für das Auftreten eines Hautausschlags. Ebenso zeichnete sich eine ungünstige Tendenz für die Entstehung eines Hautausschlags für die mutierte Promoterregion -216 (Genotyp -216 GT oder TT) ab. Für eine Punktmutation in Stelle -191 des EGFR Gens war kein Zusammenhang mit Hautausschlag erkennbar. Darüber hinaus war das Auftreten eines Ausschlags unter EGFRi Therapie statistisch signifikant mit einem besseren medianen Gesamtüberleben verbunden (60). Aufgrund dieses Zusammenhangs könnte man auch beim Pankreaskarzinom eine Korrelation zwischen den EGFR Polymorphismen und dem Outcome erwarten. Dieser Zusammenhang wurde beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom bereits untersucht. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen EGFR aktivierenden Mutationen und einem besseren Abschneiden hinsichtlich der Zeit bis zum Tumorprogress und dem medianen Gesamtüberleben (80). EGFR aktivierend sind die Mutationen im Promoter an Stelle -216 und -191 des EGFR Gens. Durch Mutation im Lokus 497 wird die Aktivität des EGFR gesenkt (81) .

In dieser Arbeit wurden die EGFR Polymorphismen im Genom aus peripheren Blutzellen von insgesamt 29 Patienten untersucht. Für die Zeit bis zum Tumorprogress ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „Wildtyp“ und „Mutation“ an den Stellen -216, -191 oder 497 des EGFR Gens. Auch das Zusammenfassen zu dichotomen Variablen (Promotermutation ja/nein und Mutation im EGFR Gen ja/nein) erbrachte keine signifikanten Daten (siehe 3.3.1). Für das mediane

Gesamtüberleben errechnete sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Wildtyp (Genotyp GG) und denen mit Mutation (Genotyp GA oder AA) im EGFR 497 Gen (11,3 vs. 5,0 Monate;  $p=0,013$ ). Damit bestätigt sich die These nicht, dass über den Hautausschlag eine Korrelation zwischen EGFR Polymorphismus und Outcome besteht. Der Effekt müsste sonst in Richtung eines besseren Outcomes bei Mutation gehen.

In der oben beschriebenen Arbeit zum nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom führten EGFR aktivierende Mutationen zum besseren Abschneiden hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens (80). Man könnte deswegen auch annehmen, dass Mutationen, die die EGFR Aktivität reduzieren, die Prognose verschlechtern. So würde sich das Ergebnis, dass eine Mutation im EGFR 497 Gen das mediane Gesamtüberleben verschlechtert, eventuell erklären lassen. Die anderen Polymorphismen lieferten ähnlich, wie im Hinblick auf die TTP, keine signifikanten Ergebnisse (siehe 3.3.1).

Auffällig war, dass bei der Zusammenfassung zur dichotomen Variable (Mutation im EGFR Gen ja/nein) die Wildtyp Patienten im Median 23,3 Monate und die Mutierten nur 6,1 Monate lebten. Ein Erklärungsansatz hierfür ist, dass nur drei Patienten den „Wildtyp“ Status besaßen und davon sogar ein Patient nach 14,5 Monaten zensiert war. Die beiden anderen „Wildtyp“ Patienten lebten 7,1 bzw. 23,3 Monate. Da das mediane Überleben betrachtet wird, ergab sich in der Kaplan-Meier Analyse ein OS von 23,3 Monaten. Deshalb scheint dieses Ergebnis ein Produkt eines Testfehlers zu sein und keine Bedeutung zu haben. Die beiden nicht zensierten Patienten erhielten beide EGFRIs.

In dieser Arbeit wurden die PIK3CA und AKT1 Haplotypen von 29 Patienten aus dem Kollektiv der LMU auf ihre prognostische Aussagekraft beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom untersucht. Im Rahmen der Studie aus Ulm wurde der PIK3CA Haplotyp H4 mit einem signifikant kürzeren medianen Gesamtüberleben in Verbindung gebracht ( $p=0,009$ ), die anderen Haplotypen teilweise mit dem Auftreten von Hautausschlag, was wiederum einen prognostischen Einfluss auf das OS hatte (60). Deshalb ist es wichtig, den prognostischen Stellenwert der PIK3CA Haplotypen beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom nochmals an einem anderen Kollektiv zu untersuchen. Hier zeigten die verschiedenen PIK3CA Haplotypen weder in Bezug auf die Zeit bis zum Tumorprogress noch auf das mediane Gesamtüberleben einen

statistisch signifikanten Einfluss (siehe 3.3.2). Einzige Ausnahme war der oben genannte Haplotyp H4, für dessen „Wildtyp“ sich ein medianes Überleben von 7,1 Monaten ergab. Für den „mutierten“ Haplotypen (mindestens 1 Allel betroffen) fand sich ein OS von 3,2 Monaten. Aufgrund der geringen Fallzahl und der großen, sich überschneidenden, Konfidenzintervalle erreichte der p-Wert im Log-Rang Test nur 0,274 und somit lässt sich höchstens eine Tendenz erahnen. Die prognostische Aussagekraft der verschiedenen PIK3CA Haplotypen sollte im Rahmen größerer Fallzahlen und mit standardisierter Therapie erneut evaluiert werden.

Die prognostische Analyse der verschiedenen AKT 1 Haplotypen lieferte für das vorliegende Patientenkollektiv keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Keiner der Haplotypen erreichte im Log-Rang Test den nötigen p-Wert von 0,05, weder für den Endpunkt TTP, noch für das mediane Gesamtüberleben. In einer Studie von Giovannetti et al. beim nicht kleinzelligen Lungenkrebs erwies sich eine Mutation in einem hier nicht untersuchten SNP des AKT1 Gens als statistisch signifikanter negativer Einflussfaktor auf die TTP und das OS (80). Deshalb ist es sinnvoll, die prognostische Bedeutung der verschiedenen Punktmutationen im AKT1 Gens auch beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom in speziell dafür ausgelegten Studien zu untersuchen.

#### **4.4 Prognostischer Einfluss der Patientencharakteristika**

In der Literatur sind zum fortgeschrittenen Pankreaskarzinom bereits viele prognostische Faktoren beschrieben. Für das Patientenkollektiv dieser Arbeit wurden alle Patientencharakteristika, Faktoren und Werte vor Beginn der palliativen Erstlinientherapie erhoben. Deshalb sollen diese Ergebnisse nun mit denen von ähnlichen Studien verglichen werden. Dafür gibt die folgende Tabelle einen Überblick über statistisch signifikante Prognosefaktoren in der gängigen Literatur in Bezug auf die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung. In der Literatur wird anstelle des Endpunkts TTP oft auch das Disease Free Survival (DFS) und das Progression Free Survival (PFS) angegeben. Einen Ausschnitt daraus, welche Einflussfaktoren sich als prognostisch relevant erwiesen haben, bildet die nachfolgende Tabelle ab:

Tabelle 64 Studien zu prognostischen Faktoren beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom mit den Endpunkten TTP, DFS und PFS

Autor	Endpunkt	n=	Therapie	signifikante Prognosefaktoren
<b>Krishnan et al. 2006</b>	DFS	247	palliative Radiochemotherapie	KPS (kategorial)
<b>Moore et al. 2003</b>	PFS	277	palliative Chemotherapie	Serum-Albumin, männliches Geschlecht, Tumorstadium (met. Schlechter), ECOG, erhöhtes Bilirubin, erhöhtes AST
<b>Oettle et al. 2005</b>	PFS	565	palliative Chemotherapie	ECOG (kategorial), Lebermetastasen (kategorial)
<b>Storniolo et al. 1999</b>	TTP	3023	palliative Chemotherapie	KPS (kategorial 70%)
<b>Wong et al. 2008</b>	TTP	75	palliative Chemotherapie	CA 19-9 (kategorial)

Quellen: (82-86)

Tabelle 65 Prognostische Faktoren mit dem Endpunkt TTP in dieser Arbeit

<b>Diese Arbeit</b>	TTP	59	palliative Chemotherapie	ECOG Status (kategorial), OP Status (kategorial), CRP (kategorial), Leukozyten (kategorial), CEA (log), CYFRA 21-1 (log)
---------------------	-----	----	--------------------------	--

Hinsichtlich des Endpunkts OS existieren viele Veröffentlichungen zum Thema prognostische Faktoren bei palliativem Therapiebeginn beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom. Einen Überblick über ausgewählte Arbeiten und deren Ergebnisse liefert Tabelle 66.

Tabelle 66 Studien zu prognostischen Faktoren beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom mit dem Endpunkt OS

Autor	n=	Therapie	signifikante Prognosefaktoren OS
<b>Stocken et al. 2008</b>	653	palliative Chemotherapie	Albumin (linear), LDH (log), Leukozyten (linear), Metastasen (kategorial), AP (linear), CA 19-9 (FP Transformation 2. Grades), AST (linear), BUN (blood urea nitrogen) (linear)
<b>Conroy et al. 2011</b>	342	palliative	Baseline Serum Albumin ( $\leq 3,5$ )

		Chemotherapie	g/dl), Lebermetastasen (kategorial „keine“ besser); Alter (>65 Jahre)
<b>Haas et al. 2010</b>	70	palliative Chemotherapie	CEA (+20%), CRP (kategorial 0,5 mg/dl)
<b>Hartwig et al. 2011</b>	1071	Pankreasresektion – Follow up	CEA (kategorial 5 ng/ml), Alter (kategorial 70 Jahre), jeweils T, N, M und R Stadium (kategorial), Grading
<b>Kim et al. 2011</b>	136	palliative Chemotherapie	KRAS (kategorial), Grading (kategorial), Tumorstadium (kategorial, „lokal fortgeschritten“ besser)
<b>Krishnan et al. 2006</b>	247	palliative Chemotherapie	KPS ≤80%, Baseline Hämoglobin (kategorial 12g/dl)
<b>Oettle et al. 2005</b>	565	palliative Chemotherapie	ECOG, Lebermetastasen (kategorial, „keine“ besser)
<b>Sawaki et al. 2008</b>	66	palliative Chemotherapie	ECOG (kategorial), Tumorlokalisation (kategorial), CRP (kategorial, bei <1, 1-3 und >3 mg/dl)
<b>Storniolo et al. 1999</b>	3023	palliative Chemotherapie	KPS (kategorial 70%)
<b>Tanaka et al. 2008</b>	264	palliative Chemotherapie	KPS ≤90%, Tumorstadium (kategorial, „lokal fortgeschritten“ besser), CA 19-9 (kategorial 10.000 U/ml), Hämoglobin (10mg/dl), CRP (5 mg/dl)
<b>Tas et al. 2001</b>	127	palliative Chemotherapie	ECOG Status (≥2), OP Status (kategorial), LDH (kategorial 470 U/l), Hämoglobin (kategorial 12 g/dl)
<b>Wasan et al. 2009</b>	95	palliative Chemotherapie	CA 19-9 (kategorial)

Quellen: (29, 40, 69, 82, 84, 85, 87-92)

*Tabelle 67 Prognostische Faktoren mit dem Endpunkt OS in dieser Arbeit*

<b>Diese Arbeit</b>	59	fortgeschrittenes PC	EGFR 497 G/A (kategorial), Parenterale Ernährung (kategorial), ECOG Status (kategorial), OP Status (kategorial), UICC Stadium bei ED (kategorial), Albumin (kategorial und linear), CA 19-9 (kategorial), CYFRA 21-1 (kategorial und log), Haptoglobin (kategorial und log), SAA (kategorial), CRP (kategorial und log), Leukozyten (kategorial, linear und log)
---------------------	----	----------------------	--

In der vorhandenen Studienlage wird ein Überlebensvorteil von jüngeren Patienten gegenüber alten Patienten beschrieben. In einer Studie von Berlin et al. zeigte sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für jüngere Patienten, bezogen auf den Endpunkt OS (93). Dieser prognostisch günstige Einfluss konnte in dieser Arbeit weder für den Endpunkt TTP noch für das OS gezeigt werden (siehe 3.4.1 und 3.4.2).

Das Geschlecht ist als unabhängiger Prognosefaktor für das mediane Gesamtüberleben beschrieben. Frauen besitzen einen Überlebensvorteil gegenüber Männern (83). In der vorliegenden Arbeit konnte die Rolle des Geschlechts als Prognosefaktor nicht bestätigt werden.

Prognostische Daten für den Rauchstatus bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom liegen nicht vor. In der Literatur wird davon gesprochen, dass Raucher durch einen gesteigerten Erlotinib Metabolismus höhere Dosen vertragen und deshalb eventuell ein besseres Outcome haben (94). Weitere Studien zur Bestätigung dieses Zusammenhangs stehen noch aus. In dieser Arbeit ergab sich weder für die TTP noch für das OS ein signifikanter prognostischer Einfluss (siehe 3.4.1 und 3.4.2).

Zur Beurteilung des möglichen Einflusses der Diabetes Familienanamnese auf die Endpunkte der Erkrankung waren in dieser Arbeit die Fallzahlen zu gering. Informationen darüber, ob bei Verwandten 1. Grades ein Diabetes mellitus Typ I oder II diagnostiziert wurde, lagen nur für 20 Patienten vor.

Es existiert eine klare Evidenz, dass Gewichtsverlust vor Beginn der Behandlung einen ungünstigen prognostischen Einfluss auf das tumorfreie sowie auf das mediane Gesamtüberleben hat (82, 95). In dieser Arbeit ließ sich für die TTP eine gegensätzliche Tendenz erkennen (siehe 3.4.1). Patienten mit Gewichtsverlust im letzten Monat vor palliativem Therapiebeginn hatten eine längere Zeit bis zum Tumorprogress als Patienten ohne Gewichtsverlust (2,0 vs. 3,9 Monate;  $p=0,092$ ). Dieser Einfluss zeigte sich für das OS nicht mehr. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die Fallzahl nur bei 59 Patienten lag und es somit durch multiples Testen zu irreführenden und statistisch nicht signifikanten Tendenzen gekommen ist. Eine andere Erklärung wäre eine Assoziation zwischen dem Auftreten von Aszites und einem daraus resultierenden konstanten Gewicht. Das Auftreten von Aszites wurde in dieser Arbeit nicht erhoben.

In der Literatur finden sich mehrere Studien, die eine Verbesserung des Outcomes (TTP/ OS) von parenteraler Ernährung gegenüber supplementärer oraler Ernährung beschrieben haben (96, 97). Diese Studien umfassten jedoch alle ein Patientenkollektiv, das aufgrund von Tumorkachexie eine zusätzliche Ernährung benötigte. In dieser Arbeit war die parenterale Ernährung lediglich für den Endpunkt OS ein statistisch signifikanter ungünstiger Prognosefaktor (5,6 vs. 8,1 Monate;  $p=0,044$ ). Als Erklärung hierfür lässt sich anführen, dass im vorliegenden Kollektiv die Patienten erst dann parenteral ernährt wurden, wenn sie viel Gewicht verloren, keinen Appetit mehr hatten und damit einen schlechten Performance Status besaßen. Diese Faktoren haben alle einen negativen prognostischen Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben (83, 93).

Für den Erkrankungsstatus wird den Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung ein besseres medianes Gesamtüberleben zugesprochen als den Patienten, die im metastasierten Stadium sind (91, 98). In Anlehnung an die aktuelle Studienlage war das mediane Gesamtüberleben von Patienten im metastasierten Erkrankungszustand kürzer. Dieser Unterschied verfehlte mit einem  $p$ -Wert im Log-Rang Test von 0,075 die statistische Signifikanz. Ein Grund hierfür könnte wiederum die geringe Fallzahl sein. Für den Endpunkt TTP ließ sich kein Unterschied zwischen den Gruppen feststellen.

Die Lokalisation des Primärtumors beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom spielt bei einigen Autoren eine prognostische Rolle. Auf der einen Seite existieren Studien, in denen eine Beschränkung des Primärtumors auf den Pankreaskopf einen günstigen Prognosefaktor für die Endpunkte TTP und OS darstellt (93). Auf der anderen Seite gibt es auch solche Studien, in denen die Tumorlokalisierung keinen prognostischen Einfluss besitzt (91), so auch in dieser Arbeit. Weder für den Endpunkt TPP noch für das OS zeigte die Tumorlokalisierung (Kopf vs. Körper/Schwanz) einen prognostischen Einfluss (siehe 3.4.1 und 3.4.2).

Der klinische Zustand des Patienten ist in der Literatur als unabhängiger prognostischer Faktor für die Endpunkte TTP und OS beschrieben. Entweder wird der klinische Zustand über den ECOG Status (83, 93) oder über den Karnofsky Performance Status (69, 82, 85) beschrieben. In dieser Arbeit wurde der ECOG Status kategorial betrachtet (ECOG 0 und 1 vs. 2 und 3, entspricht in etwa einem KPS Cutoff bei  $\geq 70\%$ ). Für die Endpunkte TTP und OS zeigte sich ein signifikanter prognostischer Einfluss (siehe 3.4.1 und 3.4.2) mit ähnlichen Überlebenszeiten wie bei Berlin et al. 2003 (93). Auch in

der multivariaten Analyse blieb der kategoriale ECOG Status in dieser Arbeit ein unabhängiger prognostischer Faktor (siehe 3.6).

Das Grading beschreibt den Differenzierungsgrad des Tumorgewebes und wird in der Literatur oft als Prognosefaktor beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom beschrieben (93). Bei Kim et al. zeigte sich ein Überlebensvorteil von Patienten mit gut bis mäßig differenzierten Tumoren (G1+G2) gegenüber schlecht differenzierten Tumoren (G3) (40). In dieser Arbeit war das Grading kein Prognosefaktor (siehe 3.4.1 und 3.4.2). Als Erklärung hierfür könnte wieder die geringe Fallzahl von 59 Patienten herangezogen werden.

Für den Operationsstatus existiert eine starke Evidenz, dass pankreatektomierte Patienten länger leben als nicht operierte Patienten (69). Bei Tas et al. wurde das Gesamtüberleben als die Zeit zwischen Erstdiagnose und Tod bzw. dem letzten Patientenkontakt definiert. Das Überleben verbessert sich durch die Operation zum einen dadurch, dass die Patienten kurativ behandelt werden und von Haus aus eine bessere Prognose haben, zum anderen reduziert der Eingriff die Tumorlast. In dieser Arbeit ergab sich zusätzlich ein Vorteil operierter Patienten bezüglich der TTP und des OS (siehe 3.4.1 und 3.4.2). Als Erklärung für diese Ergebnisse kann man verschiedene Gründe anführen. Zum einen haben Patienten, die kurativ behandelt werden, anfangs generell eine bessere Prognose und deshalb möglicherweise auch ab Beginn der palliativen Therapie ein besseres Outcome. Zum anderen unterlaufen die Patienten einen Nachsorgealgorithmus, der im Klinikum Großhadern im ersten Jahr vierteljährlich, dann halbjährlich Anamnese, klinische Untersuchung, Tumormarkerbestimmung (CEA, CA 19-9) und ein Spiral-CT von Thorax und Abdomen mit Kontrastmittel beinhaltet. Dadurch wird ein Rezidiv der Erkrankung früher erkannt und somit kann die palliative Therapie schneller eingeleitet werden. Allein der frühere Beginn der palliativen Therapie kann zu einem verlängerten progressfreien Intervall sowie zu einem besseren medianen Gesamtüberleben führen. Darüber hinaus haben pankreatektomierte Patienten zu Beginn der palliativen Therapie eine durch den Eingriff verringerte Tumorlast und deshalb womöglich ein besseres Outcome.

Für diese Arbeit wurden die Patienten in 2 Therapiearme aufgeteilt. Einmal solche, die nur eine Chemotherapie als palliative Erstlinientherapie bekamen und andere, die

zusätzlich ein Medikament erhalten das in den EGFR Signaltransduktionsweg eingreift (siehe 3.1.2). Weder für den Endpunkt TTP noch für das OS zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (siehe 3.4.1 und 3.4.2). Eine Phase III Studie an 569 Patienten kam beim Vergleich zwischen Gemcitabin und Gemcitabin mit Erlotinib beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zu dem Ergebnis, dass Patienten, die zusätzlich mit EGFRIs behandelt wurden, länger lebten (6,24 vs. 5,91 Monate;  $p=0,038$ ) und auch hinsichtlich des PFS besser abschnitten ( $HR=0,77$ ;  $p=0,004$ ) (23). Eventuell war die Fallzahl dieser Arbeit zu gering, um diesen kleinen Überlebensvorteil (bei Moore et al. war  $\Delta_{OS}=0,33$  Monate) als signifikant zu erkennen.

Das UICC Stadium bei Erstdiagnose zeigte sich als kategoriale Variable (UICC I+II vs. III und IV) im vorliegenden Patientenkollektiv als prognostischer Faktor für das OS (13,0 vs. 5,6 Monate;  $p=0,017$ ). Für den Endpunkt TTP ließ sich kein Trend in diese Richtung erkennen. In der Literatur wird oft ein T4 Stadium sowie ein M1 Stadium in der TNM Klassifikation als unabhängiger negativer Prognosefaktor für die Endpunkte TTP und OS beschrieben (91, 99). Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich mit denen aus der Literatur vergleichen, da die UICC Stadien III und IV einem TNM Staging mit T4 und/oder M1 entsprechen. Der Einfluss des UICC Stadiums bei Erstdiagnose auf die Endpunkte TTP und OS lässt sich wiederum über eine verringerte Tumorlast beziehungsweise eine grundsätzlich bessere Prognose erklären.

#### **4.5 Prognostischer Einfluss der Baseline Laborparameter**

Prognosefaktoren und Tumormarker gewinnen in der modernen Onkologie immer mehr an Bedeutung und sind heutzutage kaum noch aus dem klinischen Alltag wegzudenken. Nicht nur für die Diagnosefindung und neuartige Screeningverfahren (100), sondern auch für eine individuellere und zielgerichtete Behandlung können sie sinnvoll sein. In einer Phase III Studie von van Cutsem et al. in der Gemcitabin und Erlotinib mit Gemcitabin, Erlotinib und Bevacizumab verglichen wurden, ergab sich ein nicht signifikanter Vorteil auf das OS für die Gruppe, die Bevacizumab erhielt. Der Autor postulierte daraufhin, dass eventuell eine Subgruppe von Patienten mit erhöhtem CRP sowie LDH von der Therapie mit Gemcitabin, Erlotinib und Bevacizumab profitieren würden (101). Deswegen ist es höchst sinnvoll, die prognostische als auch prädiktive

Bedeutung von bereits etablierten sowie neuartigen Prognosefaktoren mit modernen statistischen Methoden zu überprüfen.

Wie aus Tabelle 64 und 66 bereits ersichtlich, existiert eine breite Studienlage zu prognostischen Markern beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom. Neben mittlerweile gut untersuchten Prognosefaktoren wie zum Beispiel CA 19-9 wurden in dieser Arbeit auch Serumentumormarker anderer Tumorentitäten in Bezug auf das fortgeschrittene Pankreaskarzinom untersucht. Dazu gehörten CYFRA 21-1, Haptoglobin und SAA. Für keinen dieser Marker existiert zur Zeit ein einheitlicher Cutoff Wert für das fortgeschrittene Pankreaskarzinom.

Der prognostische Einfluss des Serum Albumins auf die Endpunkte TTP und OS ist in mehreren Studien gut untersucht. Die Autoren Stocken und Conroy untersuchten jeweils den Einfluss des Serum Albumins als kategoriale Variable mit einem Cutoff von 3,5 mg/dl auf das mediane Gesamtüberleben. In beiden Fällen war es von Vorteil, zur Gruppe mit hohem Albuminspiegel zu gehören. In der Studie von Stocken et al. ergab sich ein HR von 2,36 ( $p \leq 0,001$ ) und eine Differenz des OS von 3,6 Monaten (5,1 vs. 1,5 Monate) (87). Bei Conroy et al. erwies sich ein hoher Albuminspiegel als positiver unabhängiger prognostischer Faktor (29). Moore und Kollegen zeigten 2003, dass Albumin auch als lineare Variable das Outcome (TTP/ OS) signifikant verbessert (83). In dieser Arbeit hatte das Serum Albumin einen signifikanten Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben für einen Cutoff bei 3,5 mg/dl (1,5 vs. 8,3 Monate;  $p=0,002$ ). Darüber hinaus spielte das Albumin auch linear betrachtet eine Rolle für das OS (HR=0,44;  $p=0,014$ ). Der positive Effekt des Albumins zeigte sich in dieser Arbeit nicht im Hinblick auf die Zeit bis zum Tumorprogress.

CEA wurde erstmals 1965 beim Kolonkarzinom beschrieben (102). Heutzutage spielt es eine Rolle als Tumormarker in Tumoren des Kolons und Rektums sowie des Endometriums und wurde auch schon beim Pankreaskarzinom beschrieben. Verschiedene Autoren betrachteten den prognostischen Einfluss von CEA beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom kategorial bei einem Cutoff von 5,0 ng/ml (89, 95). Bei Tsavaris et al. war das Risiko zu versterben um den Faktor 1,41 erhöht, wenn man der Gruppe mit hohen CEA Werten angehörte ( $p=0,032$ ). Ein sehr ähnliches Ergebnis lieferte eine prospektive Studie an vorzugsweise R1 resezierten Patienten von Hartwick et al. (HR=1,40;  $p \leq 0,001$ ). Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte der Einfluss von

CEA kategorial nicht bestätigt werden, weder für einen Cutoff bei 5,7 ng/ml (Median) noch bei 10,0 ng/ml, wobei für den Endpunkt OS die statistische Signifikanz nur knapp verfehlt wurde (siehe 3.5.2). Allerdings war der natürliche Logarithmus von CEA ( $\ln[\text{CEA}]$ ) ein statistisch signifikanter negativer prognostischer Faktor für die Zeit bis zum Tumorprogress (HR=1,25;  $p=0,022$ ). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die geringe Fallzahl der Grund für das Nichterreichen des notwendigen Signifikanzniveaus war und der CEA Spiegel trotzdem einen Einfluss auf die Prognose beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom hat.

Die Höhe des CA 19-9 Spiegels korreliert negativ mit der TTP und dem OS. Dieser Zusammenhang wurde mittlerweile in vielen Studien bestätigt (87, 91, 92). In einer japanischen Studie an 264 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom erwies sich der Cutoff des CA 19-9 Werts bei 10.000 U/ml als unabhängiger prognostischer Faktor für das mediane Gesamtüberleben (HR=1,48;  $p=0,002$ ) (91). Darüber hinaus spielt die Kinetik des CA 19-9 Spiegels unter palliativer Chemotherapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom eine Rolle. Eine Abnahme des CA 19-9 Spiegels unter Therapie verbesserte die Zeit bis zum Tumorprogress sowie das mediane Gesamtüberleben (86). Analog dazu zeigte sich bei Haas und Kollegen eine Verschlechterung der Prognose für CA 19-9 Anstiege von über 20% unter palliativer Zweitlinientherapie (HR=2,00;  $p=0,018$ ) (88). In dieser Arbeit ergab sich nur für den Endpunkt OS bei kategorialer Betrachtung ein signifikantes Ergebnis. Patienten mit Werten von mehr als 10.000 U/ml lebten länger als die Gruppe mit niedrigem CA 19-9 Spiegel (HR=2,03;  $p=0,034$ ). Für andere Cutoff Werte bzw. den natürlichen Logarithmus zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem CA 19-9 Spiegel und dem Outcome, weder für die TTP noch für das OS.

Derzeit gibt es noch keine Studien für den prognostischen Stellenwert des CYFRA 21-1 Spiegels beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom. Um die Ergebnisse dieser Arbeit besser einordnen zu können, wurden sie mit Daten aus Studien zur prognostischen Bedeutung des CYFRA 21-1 Werts bei anderen Tumorarten verglichen. In allen Fällen hatten hohe CYFRA 21-1 Spiegel einen negativen Einfluss auf das Outcome. Einen kurzen Ausschnitt aus der Literatur gibt folgende Tabelle:

Tabelle 68 Studien zum prognostischen Einfluss des CYFRA 21-1 Werts bei anderen Tumorarten

Autor	Tumorart	Fallzahl (n)	Betrachtung	Endpunkt
<b>Cedres et al. 2011</b>	NSCLC	277	Cutoff 2,7 ng/ml	PFS/ OS
<b>Chapman et al. 2011</b>	BTC	39	Cutoff 3,0 ng/ml	OS
<b>Suyama et al. 2011</b>	UUT-UC	45	Cutoff 2,7 ng/ml	OS
<b>Uenishi et al. 2008</b>	ICC	71	Cutoff 2,7 ng/ml	TTR/ OS

ICC: Intrahepatic Cholangiocellular Carcinoma  
 NSCLC: Non Small Cell Lung Cancer  
 BTC: Biliary Tract Cancer  
 UUT-UC: Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma  
 TTR: Time to Recurrence

Bei Chapman und Kollegen ging es um die Differenzierung von verschiedenen Erkrankungen der Gallenwege und dem Gallengangskarzinom unter Zuhilfenahme von CYFRA 21-1. Dieser Marker zeigte in der Subgruppe der Tumorpatienten einen signifikanten Einfluss auf das Überleben (103). Von Suyama et al. wurden bei allen Patienten mit gemessenem CYFRA 21-1 und Urothelkarzinom dieser Marker retrospektiv auf seine prognostische Bedeutung beurteilt (104). Uenishi et al. untersuchte die prognostische Bedeutung an einem Patientenkollektiv mit intrahepatischen Gallengangskarzinom nach operativer Entfernung des Primärtumors (105). Dieser Arbeit am ähnlichsten ist die Studie von Cedres und Kollegen. Sie untersuchte 277 Patienten mit Nicht Kleinzelligem Bronchialkarzinom im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium und evaluierten unter anderem die prognostische Bedeutung von CYFRA 21-1 für das PFS und das OS. Bei einem Cutoff von 2,7 ng/ml dauerte es bis zum Fortschreiten der Erkrankung 3,5 Monate für Patienten mit hohem CYFRA 21-1 Spiegel und 6,3 Monate für Patienten mit niedrigem Spiegel ( $p \leq 0,05$ ). Für das mediane Gesamtüberleben waren es 5,6 Monate und 12,1 Monate ( $p=0,002$ ) (51).

In dieser Arbeit über das fortgeschrittene Pankreaskarzinom zeigte sich ein prognostischer Einfluss von CYFRA 21-1 auf die Zeit bis zum Progress und das mediane Gesamtüberleben. Es fand sich eine Risikoerhöhung für den Endpunkt TTP, wenn man den natürlichen Logarithmus von CYFRA 21-1 betrachtete ( $HR=1,57$ ;  $p=0,016$ ). Für den Endpunkt OS lieferte auch die kategoriale Betrachtung Ergebnisse. Wählte man den Median (4,9 ng/ml) als Cutoff Wert, lag die HR bei 5,53 ( $p=0,001$ ). Für einen Cutoff von 3,3 ng/ml (Obergrenze Normbereich) erhöhte sich das Sterberisiko

um den Faktor 3,59 ( $p=0,004$ ). In der multivariaten Analyse war der natürliche Logarithmus des CYFRA 21-1 Werts ein unabhängiger prognostischer Faktor für das mediane Gesamtüberleben ( $HR=8,12$ ;  $p=0,001$ ). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich CYFRA 21-1 sehr gut als prognostischer Parameter beim Pankreaskarzinom verwenden lässt. Eine Untersuchung an einem größeren Patientenkollektiv würde hier für mehr Klarheit sorgen.

Der Marker Haptoglobin wurde beim Pankreaskarzinom bis jetzt nur im Zusammenhang mit der Diagnosestellung und nicht als prognostischer Faktor untersucht. In Kombination mit SAA wurde unter Zuhilfenahme der beiden Marker eine Verbesserung der Differenzierung zwischen benignen und malignen Geschehen am Pankreas beobachtet (49). Eine Ausnahme davon stellt das fucosylierte Haptoglobin dar, was beim Adenokarzinom des Pankreas häufiger als bei anderen Tumorarten vorkommt. Diesem Umstand liegen 2 Erklärungsmodelle zu Grunde. Entweder wird fucosyliertes Haptoglobin von Adenokarzinomzellen des Pankreas direkt hergestellt oder sie produzieren einen Faktor, der die Bildung von fucosyliertem Haptoglobin in der Leber fördert (106). Okuyama und Kollegen beschrieben im Jahr 2006 erstmals, dass ein hohes fucosyliertes Haptoglobin positiv mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium korreliert ( $p=0,05$ ) (107), allerdings ging ein erhöhtes fucosyliertes Haptoglobin nicht mit einem erhöhten Haptoglobin einher (106). In dieser Arbeit wurde erstmals der prognostische Einfluss von Haptoglobin auf das Outcome bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom untersucht. Für den Endpunkt TTP zeigte sich kein Einfluss auf die Prognose der Patienten (siehe 3.5.5). Betrachtete man das mediane Gesamtüberleben, so ergab sich für den Cutoff an der Obergrenze des Normbereichs (2,05 g/l) eine signifikante Risikoerhöhung ( $HR=2,16$ ;  $p=0,026$ ). Für den natürlichen Logarithmus von Haptoglobin zeigte sich in der multivariaten Analyse eine Risikozunahme um den Faktor 2,70 wenn der  $\ln[\text{Haptoglobin}]$  um eine Einheit stieg ( $p=0,010$ ). Damit handelte es sich bei Haptoglobin um einen unabhängigen prognostischen Faktor. Diese Ergebnisse sollten nochmals anhand größerer Fallzahlen untersucht werden, obwohl es sehr plausibel erscheint, dass mit einer Erhöhung eines Akute Phase Proteins auch eine schlechtere Prognose einhergeht.

Ebenso wie für Haptoglobin, gibt es auch zum SAA noch keine prognostischen Daten für das fortgeschrittene Pankreaskarzinom. Für das Ösophaguskarzinom, einen anderen

gastrointestinalen Tumor, wurde im Jahr 2012 von Kelly et al. eine Studie veröffentlicht, die dem SAA eine prognostische Bedeutung hinsichtlich DFS und OS zuschreibt. Die Studie war prospektiv angelegt und verglich verschiedene Proteine im Serum zwischen benignen und malignen Ösophaguserkrankungen. In der Subgruppe „Ösophaguskarzinom“ ergab sich ein unabhängiger negativer prognostischer Zusammenhang zwischen hohem SAA und dem DFS ( $p \leq 0,001$ ) sowie dem OS ( $p = 0,016$ ) (108). In dieser Arbeit besaß SAA keinen Einfluss auf die mediane Zeit bis zum Tumorprogress. Für das mediane Gesamtüberleben ergab sich bei kategorialer Betrachtung mit Cutoff beim Median (22mg/l) ein Überlebensvorteil von Patienten mit niedrigen Werten (10,4 vs. 5,0 Monate;  $p = 0,036$ ) und somit ein erhöhtes Risiko für Patienten mit hohen Werten ( $HR = 2,12$ ;  $p = 0,040$ ). Da es sich auch bei SAA um ein Akute Phase Protein und damit um einen Marker für ein inflammatorisches Geschehen handelt, lässt sich der negative prognostische Einfluss von hohem SAA gut nachvollziehen.

Der LDH Spiegel wird häufig als negativer prognostischer Einfluss beschrieben. In einer Studie zum fortgeschrittenen Pankreaskarzinom erwies sich der natürliche Logarithmus von LDH als unabhängiger prognostischer Faktor ( $HR = 1,70$ ;  $p \leq 0,001$ ) (87). Für Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom ergab sich bei kategorialer Betrachtung von LDH mit einem Cutoff von 470 U/l ein Überlebensvorteil für Patienten mit niedrigen Werten ( $p \leq 0,001$ ) (69). Bei Herrmann und Kollegen hatte auch in der Zweitlinien Chemotherapie der natürliche Logarithmus von LDH einen negativen Einfluss auf die Zeit bis zur zweiten Progression und das Gesamtüberleben (109). Die Ergebnisse dieser Arbeit ließen für den Median bzw. die Obergrenze des Normbereichs als Cutoff keinen Zusammenhang zwischen dem LDH Spiegel und dem Outcome erkennen (siehe 3.5.7). Eventuell war die Fallzahl mit 59 Patienten zu gering. In einer Studie von Haas et al. mit ähnlicher Patientenzahl (70 Patienten mit palliativer Zweitlinientherapie) hatte die LDH Kinetik auch keinen Einfluss auf das Outcome (88). In dieser Arbeit zeigte sich im log-Rang Test für den relativ hohen Cutoff von 470 U/l ein Unterschied zugunsten der Gruppe mit niedrigen LDH Werten (7,1 vs. 1,5 Monate;  $p = 0,043$ ). Aufgrund der geringen Fallzahl von nur 4 Patienten mit Werten von über 470 U/l sollte der Einfluss von LDH auf das Outcome nochmals an einem größeren Patientenkollektiv überprüft werden.

Für das C-reaktive Protein gehen in der Literatur hohe Spiegel meist mit einer schlechten Prognose einher. In einer Studie mit 246 Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium unter palliativer Gemcitabintherapie stellte sich CRP als ein unabhängiger prognostischer Faktor heraus. In einem multivariaten Cox-Modell war das Sterberisiko um den Faktor 1,86 höher, wenn man zur Gruppe mit CRP Werten von über 5,0 mg/dl gehörte (91). Weitere Studien stützen den negative Zusammenhang von hohem CRP und einem schlechten medianen Gesamtüberleben (88, 90). In dieser Arbeit hatte CRP einen prognostischen Einfluss auf die Endpunkte TTP und OS. Für die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung waren die Cutoff Werte Median (2,1 mg/dl) und der Literaturwert von Tanaka et al. (5,0 mg/dl) statistisch signifikante Prognosefaktoren (siehe 3.5.8). Betrachtete man das mediane Gesamtüberleben als Endpunkt, besaß zusätzlich zu den Cutoff Werten bei 2,1 mg/dl und 5,0 mg/dl auch der natürliche Logarithmus von CRP einen prognostischen Einfluss (HR=1,41; p=0,010). Die Ergebnisse dieser Arbeit decken sich also mit denen in der Literatur.

Für die prognostische Rolle der Leukozyten ergaben sich in dieser Arbeit höchst signifikante Ergebnisse. Wählte man die Zeit bis zum Tumorprogress als Endpunkt der Untersuchung, so waren die Leukozyten kategorial betrachtet mit Cutoff an der Obergrenze des Normbereichs (11.000 1/ $\mu$ l) ein unabhängiger prognostischer Faktor. Für Patienten, die der Gruppe mit hohen Leukozyten zugeordnet waren, erhöhte sich das Risiko für einen Progress um den Faktor 8,91 (p=0,015). Auch im Hinblick auf das mediane Gesamtüberleben spielten die Leukozyten eine Rolle. Für den Cutoff bei 11.000 1/ $\mu$ l ergab sich ein HR von 2,81 (p=0,003). Darüber hinaus waren die Leukozyten auch linear und logarithmisch betrachtet ein negativer Prognosefaktor und hohe Werte verkürzten das mediane Gesamtüberleben (siehe 3.5.9). Mit einem HR von 4,25 war der natürliche Logarithmus der Leukozyten in der multivariaten Analyse zugleich ein unabhängiger prognostischer Faktor für das OS (p=0,036). Auch in der Literatur sind die Leukozyten als negativer prognostischer Faktor beschrieben. So zeigte eine retrospektive Studie an 653 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom im univariaten Cox Modell höchst signifikant (p $\leq$ 0,001), dass die Leukozyten mit einem Cutoff bei 11.000 1/ $\mu$ l das Risiko zu versterben um den Faktor 1,78 erhöhen (87).

Ein hohes Hämoglobin ist in der Literatur als protektiver prognostischer Faktor bekannt. Anämische Zustände des Patienten (Hämoglobin  $\leq$ 12 g/dl) verschlechterten in einer

retrospektiven Studie an 370 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom das DFS und zugleich auch das OS (HR=1,42/1,44; p=0,03/0,02). Darüber hinaus errechnete sich das Hämoglobin mit Cutoff bei 12 g/dl als unabhängiger prognostischer Faktor für das mediane Gesamtüberleben (HR für  $Hb \leq 12$  g/dl =1,48; p=0,03) (82). In einer anderen Studie war Hämoglobin bei einem Cutoff von 10 g/dl ein unabhängiger prognostischer Faktor für den Endpunkt OS (p=0,01). Das Risiko frühzeitig zu Versterben stieg um den Faktor 2,10 an, wenn man der Gruppe mit niedrigem Hämoglobinspiegel angehörte (91). In dieser Arbeit war das Hämoglobin kein prognostischer Faktor für den Endpunkt TTP. Betrachtete man das mediane Gesamtüberleben, so ließ sich für die Cutoff Werte 12,5 g/dl (Median) und 10 g/dl eine Tendenz zugunsten von Patienten mit hohem Hämoglobin Spiegel erkennen (siehe 3.5.10). Bei höheren Fallzahlen hätten diese Ergebnisse eventuell die nötige statistische Signifikanz erreicht.

Es existieren keine Studien über den prognostischen Einfluss des VitD3 Spiegels beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom. In der Literatur taucht VitD3 immer wieder als Risikofaktor für ein Pankreaskarzinom auf. Eine finnische Fall-Kontroll Studie an männlichen Rauchern zwischen 50 und 69 Jahren kam zu dem Ergebnis, dass VitD3 Spiegel von über 65 nmol/l mit einem 2,92 -fach erhöhten Risiko ( $p \leq 0,001$ ) einhergehen, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken. Verglichen wurde mit einer Gruppe, deren VitD3 Spiegel zu Beginn des Beobachtungszeitraums unter 32 nmol/l lag (58). Eine Studie aus den USA kam zu einem anderen Ergebnis und zwar, dass ein hoher VitD3 Spiegel (>50 ng/ml) das Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, senkt (57). Bei anderen Tumorentitäten (Kolorektales Karzinom, Brustkrebs und Ovarialkarzinom) ist der protektive Einfluss von VitD3 auf die Inzidenz der Erkrankung bestätigt worden (110-112). In dieser Arbeit wurde der prognostische Einfluss des VitD3 Spiegels bei bereits erkrankten Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium für die Endpunkte TTP und OS untersucht. Betrachtet wurden die Cutoff Werte 19,9 ng/ml (Median) und 10 ng/ml (Messgrenze) sowie der natürliche Logarithmus. Auf die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung ließ sich kein prognostischer Einfluss des VitD3 Spiegels feststellen (siehe 3.5.11). Hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens beobachtete man eine negative Tendenz bei einem Cutoff von 19,9 ng/ml (13,0 vs. 5,8 Monate, p=0,084). Die statistische Signifikanz wurde

knapp verfehlt. Der Einfluss des VitD3 Spiegels sollte in Zukunft an größeren Fallzahlen mit genauer Fragestellung untersucht werden, um Klarheit bezüglich seiner kontroversen Rolle als Risiko- bzw. Prognosefaktor zu schaffen.

#### **4.6 Prognostischer Index**

Im Rahmen der Auswertung der Daten dieser Arbeit wurde ein prognostischer Index nach der Methode von Ishii erstellt, der auf dieses Patientenkollektiv angepasst ist. Darüber hinaus wurde der originale Ishii-Index auf dieses Patientenkollektiv angewandt. Der selbst errechnete Index beinhaltet zwei Faktoren (dichotomisierter ECOG Status und CYFRA 21-1 mit Cutoff bei 4,9 ng/ml). Der ursprüngliche Ishii-Index beinhaltet 3 Faktoren (dichotomisierter ECOG Status, CEA mit Cutoff bei 10 ng/ml und das Vorliegen von Fernmetastasen).

In beiden Modellen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei errechneten Gruppen hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens (siehe 3.7). Eventuell lässt sich in der graphischen Darstellung der Kaplan-Meier Schätzer eine bessere Trennschärfe für den in dieser Arbeit erstellten prognostischen Index erkennen. Bei einem Vergleich der beiden Scores scheint aber dennoch keiner dem anderen überlegen zu sein, da beide mit einem p-Wert von 0,001 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufzeigen und sich hinsichtlich des p-Werts nicht unterscheiden. Der prognostische Score aus dieser Arbeit hat ebenso wie der von Ishii et al. das Problem zu wenige Variablen zu berücksichtigen und anhand eines kleinen Patientenkollektivs berechnet worden zu sein (113).

Für den Patienten stellt sich nach Diagnosestellung die Frage nach der individuellen Prognose. In Zukunft könnte ein prognostischer Index mit mehr als den hier benutzten Faktoren die Frage nach dem persönlichen Risiko beantworten. Somit wäre es zum Beispiel möglich, Patienten mit schlechter Prognose zu identifizieren und sie zur Aufrechterhaltung der Lebensqualität nur mit unterstützenden Maßnahmen zu behandeln. Darüber hinaus kann das Chemotherapieschema an die individuelle Prognose des Patienten angepasst werden, was das Risiko überflüssiger Behandlungen und ihrer Nebenwirkungen reduzieren würde. Neue Scores sollten in prospektiven größer angelegten Studien etabliert werden und als Faktoren eine ausgewogene

Mischung aus wichtigen klinischen Parametern und modernen genetischen Einflussfaktoren (z.B. dem KRAS Mutationsstatus) enthalten.

## 5 Zusammenfassung

Seitdem bekannt ist, dass eine medikamentöse Blockade bestimmter Schlüsselstellen des EGFR Signaltransduktionswegs die Prognose diverser Tumorarten, u.a. die des Pankreaskarzinoms, verbessert, ist es wichtig geworden, den alleinigen Einfluss der einzelnen Mutationen auf ihre prognostische Bedeutung hin zu untersuchen. Dies ist im ersten Teil dieser Arbeit geschehen. Die Ergebnisse zeigten keinen Einfluss des Tumorcharakteristikums EGFR Expressionsstatus auf die Prognose beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom. Hinsichtlich des KRAS Status der Tumorzellen konnten die Daten in dieser Arbeit weder einen prognostischen noch einen prädiktiven Einfluss zeigen. Von den EGFR Genanalysen aus dem Genom der Patienten korrelierte die Mutation an Stelle 497 des EGFR Gens mit einem schlechteren medianen Gesamtüberleben. Darüber hinaus wurden jeweils verschiedene Haplotypen des PIK3CA und AKT1 Gens untersucht, da es sich beim PI3K/Akt/mTor Signaltransduktionsweg um eine Endstrecke des EGF Rezeptors handelt. Keiner der Haplotypen dieser beiden Gene hatte in dieser Arbeit einen statistisch signifikanten prognostischen Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben oder die Zeit bis zum Tumorprogress. Einige der untersuchten EGFR Signaltransduktionsweg Polymorphismen sind in Studien schon als prognostische Marker beschrieben worden. Deshalb steht eine prospektive Validierung der oben aufgeführten Polymorphismen an größeren Fallzahlen noch aus.

Trotz moderner Therapien ist die Prognose beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen immer noch sehr schlecht. Deshalb ist es wichtig, mit Hilfe von prognostischen Faktoren zu einer individuelleren und verträglicheren Behandlung beizutragen. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, Baseline Parameter zu Beginn der palliativen Erstlinientherapie hinsichtlich der Prognose zu evaluieren. Einige der Marker sind bisher noch nicht auf ihre prognostische Bedeutung beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom hin untersucht worden. Der oft beschriebene negative prognostische Einfluss einer Erhöhung der Marker CEA,

Leukozyten und CRP ließ sich auch in dieser Arbeit für die Endpunkte TTP und OS finden. Weitere Marker, die mit einer schlechten Prognose in Verbindung gebracht werden, sind LDH und CA 19-9. Sie erreichten nur im Hinblick auf das mediane Gesamtüberleben statistische Signifikanz. Erstmals für das Pankreaskarzinom beschrieben wurde in dieser Arbeit der signifikant ungünstige Einfluss des SAA Spiegels auf das mediane Gesamtüberleben. Hohe Werte des Markers CYFRA 21-1 erwiesen sich bei einem Cutoff von 3,3 sowie 4,9 ng/ml als signifikant ungünstiger prognostischer Faktor für das OS. Für den Cutoff von 4,9 ng/ml zeigt sich CYFRA 21-1 sogar als unabhängiger prognostischer Faktor für das mediane Gesamtüberleben. Auch ein signifikant negativer Einfluss von Haptoglobin auf das OS wurde entdeckt. Aufgrund der klaren Ergebnisse und des starken Einflusses auf das Outcome sollten die Faktoren CYFRA 21-1, SAA und Haptoglobin in größer angelegten multizentrischen Studien nochmals auf ihren prognostischen Einfluss beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom hin untersucht werden.

Unter Zuhilfenahme des CYFRA 21-1 Spiegels (Cutoff 4,9 ng/ml) und des ECOG Status wurde ein prognostischer Score gebildet, bei dem eine Niedrig-, Mittel-, und Hochrisikogruppe unterschieden wurde. Zwischen den Gruppen zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied für das mediane Gesamtüberleben. Nichtsdestotrotz steht die prospektive Validierung eines Scores von klinischem Nutzen an größerer Fallzahl noch aus.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, et al. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin. 2010.
2. Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K, Kurth B, Wolf U. Robert Koch-Institut (Hrsg.) Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin. 2010.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300.
4. Tumorregister. München. Überleben C25: Pankreaskarzinom [Internet]. 2011 [aktualisiert 30.06.2011]. Abrufbar von: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv\\_C25\\_G.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C25_G.pdf).
5. Chen J, Baithun SI. Morphological study of 391 cases of exocrine pancreatic tumours with special reference to the classification of exocrine pancreatic carcinoma. *J Pathol.* 1985;146(1):17-29.
6. Morohoshi T, Held G, Kloppel G. Exocrine pancreatic tumours and their histological classification. A study based on 167 autopsy and 97 surgical cases. *Histopathology.* 1983;7(5):645-61.
7. Harada T, Chelala C, Crnogorac-Jurcevic T, Lemoine NR. Genome-wide analysis of pancreatic cancer using microarray-based techniques. *Pancreatology.* 2009;9(1-2):13-24.
8. Tranah GJ, Holly EA, Wang F, Bracci PM. Cigarette, cigar and pipe smoking, passive smoke exposure, and risk of pancreatic cancer: a population-based study in the San Francisco Bay Area. *BMC Cancer.* 2011;11:138.
9. Gold EB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Clin North Am.* 1995;75(5):819-43.
10. Hart AR, Kennedy H, Harvey I. Pancreatic cancer: a review of the evidence on causation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(3):275-82.
11. Hsu C, Saif MW. Diabetes and pancreatic cancer. Highlights from the "2011 ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA; June 3-7, 2011. *Jop.* 2011;12(4):330-3.
12. Rosa JA, Van Linda BM, Abourizk NN. New-onset diabetes mellitus as a harbinger of pancreatic carcinoma. A case report and literature review. *J Clin Gastroenterol.* 1989;11(2):211-5.
13. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Annals of surgical oncology.* 2009;16(7):1727-33. Epub 2009/04/28.
14. Safi F, Roscher R, Bittner R, Schenkluhn B, Dopfer HP, Beger HG. High sensitivity and specificity of CA 19-9 for pancreatic carcinoma in comparison to chronic pancreatitis. Serological and immunohistochemical findings. *Pancreas.* 1987;2(4):398-403. Epub 1987/01/01.

15. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2004;363(9414):1049-57.
16. Nakeeb A, Lillemoe KD, Grosfeld JL. Surgical techniques for pancreatic cancer. *Minerva chirurgica*. 2004;59(2):151-63. Epub 2004/07/09.
17. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg*. 1997;226(3):248-57; discussion 57-60. Epub 1997/10/27.
18. Allison DC, Piantadosi S, Hruban RH, Dooley WC, Fishman EK, Yeo CJ, et al. DNA content and other factors associated with ten-year survival after resection of pancreatic carcinoma. *J Surg Oncol*. 1998;67(3):151-9.
19. 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. *The lancet oncology*. 2008;9(2):132-8. Epub 2008/02/06.
20. Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, Sohn TA, Ord SE, Hruban RH, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg*. 1997;225(5):621-33; discussion 33-6.
21. Neuhaus P, Riess H, Post S, Ridwelski K, Schramm H, Zuelke C, et al. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol*. 2008;26.
22. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997;15(6):2403-13. Epub 1997/06/01.
23. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. 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*. 2007;25(15):1960-6.
24. Heinemann V, Labianca R, Hinke A, Louvet C. Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to single-agent gemcitabine in advanced pancreatic cancer: pooled analysis of two randomized trials, the GERCOR/GISCAD intergroup study and a German multicenter study. *Ann Oncol*. 2007;18(10):1652-9.
25. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *The New England journal of medicine*. 2013;369(18):1691-703. Epub 2013/10/18.
26. Warren R, Whiting S, Willet C, Wolff A. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology on Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2010.
27. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dorken B, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer*. 2011;47(11):1676-81. Epub 2011/05/14.

28. Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, Gramont A. Oxaliplatin in combination with 5-fluoro-uracil and folinic acid as treatment of metastatic colorectal cancer. *Bulletin du Cancer*. 2001;88:20-5.
29. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;364(19):1817-25. Epub 2011/05/13.
30. 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. *J Clin Oncol*. 2007;25(16):2212-7. Epub 2007/06/01.
31. Fietkau R, Heinemann V, Oettle H, Knoefel WT, Tannapfel A. [New data on pancreatic cancer]. *Onkologie*. 2010;33 Suppl 4:31-5. Epub 2010/05/07. Neue Daten zum Pankreaskarzinom.
32. Huguet F, Andre T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol*. 2007;25(3):326-31. Epub 2007/01/20.
33. Ozanne B, Richards CS, Hendler F, Burns D, Gusterson B. Over-expression of the EGF receptor is a hallmark of squamous cell carcinomas. *J Pathol*. 1986;149(1):9-14.
34. Harandi A, Zaidi AS, Stocker AM, Laber DA. Clinical Efficacy and Toxicity of Anti-EGFR Therapy in Common Cancers. *J Oncol*. 2009;2009:567486.
35. Mendelsohn J. Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2002;20(18 Suppl):1S-13S.
36. Tzeng CW, Frolov A, Frolova N, Jhala NC, Howard JH, Vickers SM, et al. Pancreatic cancer epidermal growth factor receptor (EGFR) intron 1 polymorphism influences postoperative patient survival and in vitro erlotinib response. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(7):2150-8. Epub 2007/04/25.
37. Lurje G, Lenz HJ. EGFR signaling and drug discovery. *Oncology*. 2009;77(6):400-10. Epub 2010/02/05.
38. Almoguera C, Shibata D, Forrester K, Martin J, Arnheim N, Perucho M. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell*. 1988;53(4):549-54. Epub 1988/05/20.
39. Lievre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):374-9. Epub 2008/01/19.
40. Kim ST, Lim do H, Jang KT, Lim T, Lee J, Choi YL, et al. Impact of KRAS mutations on clinical outcomes in pancreatic cancer patients treated with first-line gemcitabine-based chemotherapy. *Molecular cancer therapeutics*. 2011;10(10):1993-9.
41. Osaki M, Oshimura M, Ito H. PI3K-Akt pathway: its functions and alterations in human cancer. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death*. 2004;9(6):667-76. Epub 2004/10/27.

42. Semba S, Moriya T, Kimura W, Yamakawa M. Phosphorylated Akt/PKB controls cell growth and apoptosis in intraductal papillary-mucinous tumor and invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Pancreas*. 2003;26(3):250-7. Epub 2003/03/27.
43. Wolpin BM, Hezel AF, Abrams T, Blaszkowsky LS, Meyerhardt JA, Chan JA, et al. Oral mTOR inhibitor everolimus in patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(2):193-8. Epub 2008/12/03.
44. Fry LC, Monkemuller K, Malfertheiner P. Molecular markers of pancreatic cancer: development and clinical relevance. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*. 2008;393(6):883-90. Epub 2008/02/13.
45. Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, Burnett DA, Steplewski Z, Pour PM. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res*. 1987;47(20):5501-3.
46. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *The American journal of gastroenterology*. 1990;85(4):350-5. Epub 1990/04/01.
47. Boeck S, Stieber P, Holdenrieder S, Wilkowski R, Heinemann V. Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer. *Oncology*. 2006;70(4):255-64. Epub 2006/08/11.
48. Mehta J, Prabhu R, Eshpuniyani P, Kantharia C, Supe A. Evaluating the efficacy of tumor markers CA 19-9 and CEA to predict operability and survival in pancreatic malignancies. *Trop Gastroenterol*. 2010;31(3):190-4.
49. Firpo MA, Gay DZ, Granger SR, Scaife CL, DiSario JA, Boucher KM, et al. Improved diagnosis of pancreatic adenocarcinoma using haptoglobin and serum amyloid A in a panel screen. *World journal of surgery*. 2009;33(4):716-22. Epub 2008/12/17.
50. Matsubara J, Ono M, Negishi A, Ueno H, Okusaka T, Furuse J, et al. Identification of a predictive biomarker for hematologic toxicities of gemcitabine. *J Clin Oncol*. 2009;27(13):2261-8. Epub 2009/03/18.
51. Cedres S, Nunez I, Longo M, Martinez P, Checa E, Torrejon D, et al. Serum tumor markers CEA, CYFRA21-1, and CA-125 are associated with worse prognosis in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Clinical lung cancer*. 2011;12(3):172-9. Epub 2011/06/15.
52. Uenishi T, Kubo S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Yamamoto T, et al. Cytokeratin-19 fragments in serum (CYFRA 21-1) as a marker in primary liver cancer. *Br J Cancer*. 2003;88(12):1894-9. Epub 2003/06/12.
53. Iwasaki Y, Arai K, Katayanagi S, Takahashi K, Yamaguchi T, Matsumoto H, et al. [Biomarkers for neoplasmas in digestive organs]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*. 2004;31(7):1015-20. Epub 2004/07/27.
54. Campbell FC, Xu H, El-Tanani M, Crowe P, Bingham V. The yin and yang of vitamin D receptor (VDR) signaling in neoplastic progression: operational networks and tissue-specific growth control. *Biochemical pharmacology*. 2010;79(1):1-9. Epub 2009/09/10.
55. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). *Cancer causes & control : CCC*. 2005;16(2):83-95. Epub 2005/05/04.

56. Freedman DM, Looker AC, Chang SC, Graubard BI. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(21):1594-602. Epub 2007/11/01.
57. Bulathsinghala P, Syrigos KN, Saif MW. Role of vitamin d in the prevention of pancreatic cancer. *Journal of nutrition and metabolism*. 2010;2010:721365. Epub 2011/01/29.
58. Stolzenberg-Solomon RZ, Vieth R, Azad A, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, et al. A prospective nested case-control study of vitamin D status and pancreatic cancer risk in male smokers. *Cancer Res*. 2006;66(20):10213-9. Epub 2006/10/19.
59. Wheeler DL, Dunn EF, Harari PM. Understanding resistance to EGFR inhibitors-impact on future treatment strategies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(9):493-507.
60. Parmar S, Schumann C, Rudiger S, Boeck S, Heinemann V, Kachele V, et al. Pharmacogenetic predictors for EGFR-inhibitor-associated skin toxicity. *The pharmacogenomics journal*. 2011. Epub 2011/12/14.
61. Ishii H, Okada S, Nose H, Yoshimori M, Aoki K, Okusaka T. Prognostic factors in patients with advanced pancreatic cancer treated with systemic chemotherapy. *Pancreas*. 1996;12(3):267-71. Epub 1996/04/01.
62. Hashimoto K, Ueno H, Ikeda M, Kojima Y, Hagihara A, Kondo S, et al. Do recurrent and metastatic pancreatic cancer patients have the same outcomes with gemcitabine treatment? *Oncology*. 2009;77(3-4):217-23.
63. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA, Jr., Di Maria MV, Veve R, Bremmes RM, et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol*. 2003;21(20):3798-807. Epub 2003/09/04.
64. Nomura M, Shigematsu H, Li L, Suzuki M, Takahashi T, Estess P, et al. Polymorphisms, mutations, and amplification of the EGFR gene in non-small cell lung cancers. *PLoS medicine*. 2007;4(4):e125. Epub 2007/04/26.
65. Rudin CM, Liu W, Desai A, Karrison T, Jiang X, Janisch L, et al. Pharmacogenomic and pharmacokinetic determinants of erlotinib toxicity. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1119-27.
66. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
67. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-58.
68. Ziegler A, Lange S, Bender R. [Survival analysis: log rank test]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2007;132 Suppl 1:e39-41. Epub 2007/05/29. *Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test*.
69. Tas F, Aykan F, Alici S, Kaytan E, Aydiner A, Topuz E. Prognostic factors in pancreatic carcinoma: serum LDH levels predict survival in metastatic disease. *American journal of clinical oncology*. 2001;24(6):547-50. Epub 2002/01/22.
70. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2009;360(14):1408-17. Epub 2009/04/03.

71. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *The lancet oncology*. 2010;11(8):753-62. Epub 2010/07/14.
72. Massarelli E, Varella-Garcia M, Tang X, Xavier AC, Ozburn NC, Liu DD, et al. KRAS mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(10):2890-6. Epub 2007/05/17.
73. Lee J, Jang KT, Ki CS, Lim T, Park YS, Lim HY, et al. Impact of epidermal growth factor receptor (EGFR) kinase mutations, EGFR gene amplifications, and KRAS mutations on survival of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*. 2007;109(8):1561-9. Epub 2007/03/14.
74. Luo G, Long J, Qiu L, Liu C, Xu J, Yu X. Role of epidermal growth factor receptor expression on patient survival in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pancreatology*. 2011;11(6):595-600. Epub 2012/01/21.
75. Takikita M, Altekruze S, Lynch CF, Goodman MT, Hernandez BY, Green M, et al. Associations between selected biomarkers and prognosis in a population-based pancreatic cancer tissue microarray. *Cancer Res*. 2009;69(7):2950-5. Epub 2009/03/12.
76. Chadha KS, Khoury T, Yu J, Black JD, Gibbs JF, Kuvshinoff BW, et al. Activated Akt and Erk expression and survival after surgery in pancreatic carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2006;13(7):933-9. Epub 2006/06/22.
77. Ueda S, Ogata S, Tsuda H, Kawarabayashi N, Kimura M, Sugiura Y, et al. The correlation between cytoplasmic overexpression of epidermal growth factor receptor and tumor aggressiveness: poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas*. 2004;29(1):e1-8. Epub 2004/06/24.
78. Valsecchi ME, McDonald M, Brody JR, Hyslop T, Freydin B, Yeo CJ, et al. Epidermal growth factor receptor and insulinlike growth factor 1 receptor expression predict poor survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer*. 2012;118(14):3484-93. Epub 2011/11/17.
79. Frolov A, Liles JS, Kossenkov AV, Tzeng CW, Jhala N, Kulesza P, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) intron 1 polymorphism and clinical outcome in pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2010;200(3):398-405.
80. Giovannetti E, Zucali PA, Peters GJ, Cortesi F, D'Incecco A, Smit EF, et al. Association of polymorphisms in AKT1 and EGFR with clinical outcome and toxicity in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Molecular cancer therapeutics*. 2010;9(3):581-93. Epub 2010/02/18.
81. Liu W, Innocenti F, Wu MH, Desai AA, Dolan ME, Cook EH, Jr., et al. A functional common polymorphism in a Sp1 recognition site of the epidermal growth factor receptor gene promoter. *Cancer Res*. 2005;65(1):46-53. Epub 2005/01/25.
82. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, Abbruzzese JL, Gould MS, Das P, et al. Prognostic factors in patients with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with chemoradiation. *Cancer*. 2006;107(11):2589-96. Epub 2006/11/04.

83. Moore MJ, Hamm J, Dancey J, Eisenberg PD, Dagenais M, Fields A, et al. Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(17):3296-302. Epub 2003/08/30.
84. Oettle H, Richards D, Ramanathan RK, van Laethem JL, Peeters M, Fuchs M, et al. A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol.* 2005;16(10):1639-45. Epub 2005/08/10.
85. Storniolo AM, Enas NH, Brown CA, Voi M, Rothenberg ML, Schilsky R. An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma. *Cancer.* 1999;85(6):1261-8. Epub 1999/04/03.
86. Wong D, Ko AH, Hwang J, Venook AP, Bergsland EK, Tempero MA. Serum CA19-9 decline compared to radiographic response as a surrogate for clinical outcomes in patients with metastatic pancreatic cancer receiving chemotherapy. *Pancreas.* 2008;37(3):269-74. Epub 2008/09/26.
87. Stocken DD, Hassan AB, Altman DG, Billingham LJ, Bramhall SR, Johnson PJ, et al. Modelling prognostic factors in advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2008;99(6):883-93.
88. 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 biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine.* 2010;31(4):351-7. Epub 2010/05/19.
89. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Gluth A, Bergmann F, Strobel O, et al. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann Surg.* 2011;254(2):311-9. Epub 2011/05/25.
90. Sawaki A, Kanemitsu Y, Mizuno N, Takahashi K, Nakamura T, Ioka T, et al. Practical prognostic index for patients with metastatic pancreatic cancer treated with gemcitabine. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2008;23(8 Pt 1):1292-7. Epub 2008/08/15.
91. Tanaka T, Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Hagihara A, et al. Prognostic factors in Japanese patients with advanced pancreatic cancer treated with single-agent gemcitabine as first-line therapy. *Japanese journal of clinical oncology.* 2008;38(11):755-61. Epub 2008/10/11.
92. Wasan HS, Springett GM, Chodkiewicz C, Wong R, Maurel J, Barone C, et al. CA 19-9 as a biomarker in advanced pancreatic cancer patients randomised to gemcitabine plus axitinib or gemcitabine alone. *Br J Cancer.* 2009;101(7):1162-7. Epub 2009/09/03.
93. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB, 3rd. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol.* 2002;20(15):3270-5. Epub 2002/08/01.

94. Hughes AN, O'Brien ME, Petty WJ, Chick JB, Rankin E, Woll PJ, et al. Overcoming CYP1A1/1A2 mediated induction of metabolism by escalating erlotinib dose in current smokers. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1220-6. Epub 2009/01/24.
95. Tsavaris N, Kavantzias N, Tsigritis K, Xynos ID, Papadoniou N, Lazaris A, et al. Evaluation of DNA ploidy in relation with established prognostic factors in patients with locally advanced (unresectable) or metastatic pancreatic adenocarcinoma: a retrospective analysis. *BMC Cancer*. 2009;9:264. Epub 2009/08/04.
96. Shang E, Weiss C, Post S, Kaehler G. The influence of early supplementation of parenteral nutrition on quality of life and body composition in patients with advanced cancer. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2006;30(3):222-30. Epub 2006/04/28.
97. Bauer JD, Capra S. Nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy--a pilot study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2005;13(4):270-4. Epub 2004/12/08.
98. Mambrini A, Bassi C, Pacetti P, Torri T, Iacono C, Ballardini M, et al. Prognostic factors in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma treated with intra-arterial chemotherapy. *Pancreas*. 2008;36(1):56-60. Epub 2008/01/15.
99. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, Andre T, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3509-16. Epub 2005/05/24.
100. Bungler S, Laubert T, Roblick UJ, Habermann JK. Serum biomarkers for improved diagnostic of pancreatic cancer: a current overview. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2011;137(3):375-89. Epub 2011/01/05.
101. Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, Humblet Y, Gill S, Van Laethem JL, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(13):2231-7. Epub 2009/03/25.
102. Gold P, Freedman SO. Demonstration of Tumor-Specific Antigens in Human Colonic Carcinomata by Immunological Tolerance and Absorption Techniques. *The Journal of experimental medicine*. 1965;121:439-62. Epub 1965/03/01.
103. Chapman MH, Sandanayake NS, Andreola F, Dhar DK, Webster GJ, Dooley JS, et al. Circulating CYFRA 21-1 is a Specific Diagnostic and Prognostic Biomarker in Biliary Tract Cancer. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2011;1(1):6-12. Epub 2012/01/10.
104. Suyama T, Nakajima K, Kanbe S, Tanaka N, Hara H, Ishii N. Prognostic significance of preoperative serum CYFRA 21-1 in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2011;18(1):43-7. Epub 2010/11/13.
105. Uenishi T, Yamazaki O, Tanaka H, Takemura S, Yamamoto T, Tanaka S, et al. Serum cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) as a prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(2):583-9. Epub 2007/10/24.
106. Miyoshi E, Shinzaki S, Moriwaki K, Matsumoto H. Identification of fucosylated haptoglobin as a novel tumor marker for pancreatic cancer and its possible application

for a clinical diagnostic test. *Methods in enzymology*. 2010;478:153-64. Epub 2010/09/08.

107. Okuyama N, Ide Y, Nakano M, Nakagawa T, Yamanaka K, Moriwaki K, et al. Fucosylated haptoglobin is a novel marker for pancreatic cancer: a detailed analysis of the oligosaccharide structure and a possible mechanism for fucosylation. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2006;118(11):2803-8. Epub 2005/12/31.

108. Kelly P, Paulin F, Lamont D, Baker L, Clearly S, Exon D, et al. Pre-treatment plasma proteomic markers associated with survival in oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 2012. Epub 2012/02/02.

109. Herrmann C, Abel U, Stremmel W, Jaeger D, Herrmann T. Short time to progression under first-line chemotherapy is a negative prognostic factor for time to progression and residual survival under second-line chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Oncology*. 2007;73(5-6):335-9. Epub 2008/05/24.

110. Wei MY, Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Giovannucci E. Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2008;17(11):2958-69. Epub 2008/11/08.

111. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2007;103(3-5):708-11. Epub 2007/03/21.

112. Garland CF, Mohr SB, Gorham ED, Grant WB, Garland FC. Role of ultraviolet B irradiance and vitamin D in prevention of ovarian cancer. *American journal of preventive medicine*. 2006;31(6):512-4. Epub 2006/12/16.

113. Haas M, Laubender RP, Klose C, Schulz C, Mansmann U, Boeck S, et al. External validation of 2 prognostic indices for patients with advanced pancreatic cancer treated with first-line therapy. *Pancreas*. 2012;41(5):738-44. Epub 2012/01/31.

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Relatives Überleben beim Pankreaskarzinom in Abhängigkeit vom Diagnosezeitraum .....	6
Abbildung 2 Flowchart zur Struktur der Daten .....	16
Abbildung 3 Lokalisation der Metastasen bei Beginn der palliativen Therapie.....	31
Abbildung 4 Zyklenzahl der palliativen Erstlinientherapie .....	34
Abbildung 5 Überlebensfunktion (TTP in Monaten) für die TKI zwischen palliativer Therapie und dem KRAS Status .....	44
Abbildung 6 Überlebensfunktion (OS in Monaten) für die TKI zwischen palliativer Therapie und dem KRAS Status .....	46
Abbildung 7 Überlebensfunktion (OS in Monaten) für EGFR 497 G/A.....	49
Abbildung 8 Überlebensfunktion (TTP) für den ECOG Status.....	58
Abbildung 9 Überlebensfunktion (TTP) für den OP-Status .....	59
Abbildung 10 Kaplan-Meier Schätzer (OS) für die parenterale Ernährung; n=59, OS 7,1 vs. 5,0 Monate, p=0,044 .....	62
Abbildung 11 Kaplan-Meier Schätzer (OS) für den ECOG Status; n=59, 7,2 vs. 4,5 Monate, p=0,013 .....	63
Abbildung 12 Kaplan-Meier Schätzer (OS) für den OP-Status.....	64
Abbildung 13 Kaplan-Meier Schätzer (OS) für das UICC Stadium bei Erstdiagnose ...	65
Abbildung 14 Kaplan-Meier Schätzer (OS) abhängig vom Serum-Albumin; Cutoff 3,5 g/dl; n=51, 1,5 vs. 8,3 Monate, p=0,002.....	67
Abbildung 15 Kaplan-Meier Schätzer (OS) abhängig vom CA 19-9; Cutoff 10.000 U/ml; n=59, 7,2 vs. 4,4 Monate, p=0,030.....	71
Abbildung 16 Kaplan-Meier Schätzer (OS) abhängig vom CYFRA 21-1; Cutoff 4,9 ng/ml; n=39, 14,2 vs. 4,2 Monate, p=0,001.....	73
Abbildung 17 Kaplan-Meier Schätzer (OS) abhängig vom CYFRA 21-1; Cutoff 3,3 ng/ml; n=39, 14,2 vs. 4,4 Monate, p=0,003.....	74

---

Abbildung 18 Kaplan-Meier Schätzer (OS) abhängig vom Haptoglobin; Cutoff 2,05 g/l; n=50, 10,4 vs. 5,5 Monate, p=0,023 .....	76
Abbildung 19 Kaplan-Meier Schätzer (OS) abhängig vom Serum Amyloid A; Cutoff 22 mg/l; n=43, 10,4 vs. 5,0 Monate, p=0,036.....	78
Abbildung 20 Kaplan-Meier Schätzer (TTP) abhängig vom CRP Wert; Cutoff 2,1 mg/dl; n=59, 4,4 vs. 2,8 Monate, p=0,036.....	82
Abbildung 21 Kaplan-Meier Schätzer (TTP) abhängig vom CRP Wert; Cutoff 5,0 mg/dl; n=59, 4,0 vs. 2,3 Monate, p=0,001 .....	83
Abbildung 22 Kaplan-Meier Schätzer (OS) abhängig vom CRP; Cutoff 2,1 mg/dl; n=59, 10,4 vs. 5,0 Monate, p=0,003 .....	84
Abbildung 23 Kaplan-Meier Schätzer (OS) abhängig vom CRP; Cutoff 5,0 mg/dl; n=59, 8,3 vs. 4,7 Monate, p=0,004 .....	85
Abbildung 24 Kaplan-Meier Schätzer (TTP) abhängig von der Leukozytenzahl; Cutoff 11.000/ $\mu$ l; n=59, 4,0 vs. 2,3 Monate, p=0,002.....	86
Abbildung 25 Kaplan-Meier Schätzer (OS) abhängig von der Leukozytenzahl; Cutoff 11.000/ $\mu$ l; n=59, 8,1 vs. 3,2 Monate, p=0,002.....	88
Abbildung 26 Kaplan-Meier Schätzer (OS) abhängig vom prognostischen Index .....	96
Abbildung 27 Kaplan-Meier Schätzer (OS) abhängig vom Ishii-Index .....	98

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 UICC Stadium und Prognose.....	8
Tabelle 2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	20
Tabelle 3 EGFR IHC Score .....	22
Tabelle 4 Treatment Kovariaten Interaktion.....	28
Tabelle 5 Übersicht der Patientencharakteristika zu Beginn der palliativen Therapie... 29	
Tabelle 6 Behandlung vor Beginn der palliativen Therapie .....	32
Tabelle 7 Zusammenfassung der palliativen Erstlinientherapien .....	33
Tabelle 8 Übersicht über den EGFR und KRAS Status .....	35
Tabelle 9 Verteilung der CA Repeats .....	35
Tabelle 10 EGFR Genanalyse.....	36
Tabelle 11 Überblick Haplotypen.....	37
Tabelle 12 Übersicht über die Baselinemarker.....	37
Tabelle 13 Normwerte der Baselinemarker .....	38
Tabelle 14 TTP, OS, Gesamtüberleben ab Erstdiagnose und 1-Jahres Überlebensrate . 39	
Tabelle 15 TTP und OS nach Therapiegruppen .....	40
Tabelle 16 TTP abhängig von den Tumorcharakteristika EGFR/KRAS Status.....	40
Tabelle 17 OS abhängig von den Tumorcharakteristika EGFR/KRAS Status.....	42
Tabelle 18 Treatment Kovariaten Interaktion für die Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) .....	43
Tabelle 19 Treatment Kovariaten Interaktion für das mediane Gesamtüberleben (OS) 45	
Tabelle 20 TTP abhängig von den EGFR Genotypen .....	47
Tabelle 21 OS abhängig von den EFGR Genotypen .....	48
Tabelle 22 TTP abhängig vom PIK3CA Haplotyp.....	50
Tabelle 23 OS abhängig vom PIK3CA Haplotyp.....	52
Tabelle 24 TTP abhängig vom AKT 1 Haplotyp .....	53
Tabelle 25 OS abhängig vom AKT 1 Haplotyp .....	54

---

Tabelle 26 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig von Patientencharakteristika .....	55
Tabelle 27 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig von Patientencharakteristika ...	60
Tabelle 28 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig vom Serum-Albumin .....	66
Tabelle 29 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig vom Serum Albumin.....	66
Tabelle 30 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig vom CEA Wert .....	68
Tabelle 31 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig vom CEA Wert .....	68
Tabelle 32 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig vom CA 19-9 Wert	69
Tabelle 33 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig vom CA 19-9 Wert .....	70
Tabelle 34 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig vom CYFRA 21-1 Wert .....	72
Tabelle 35 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig vom CYFRA 21-1 Wert.....	72
Tabelle 36 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig vom Haptoglobin Wert .....	74
Tabelle 37 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig vom Haptoglobin Wert .....	75
Tabelle 38 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig von Serum Amyloid A Wert.....	77
Tabelle 39 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig vom Serum Amyloid A Wert..	77
Tabelle 40 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig vom LDH Wert .....	79
Tabelle 41 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig vom LDH Wert .....	80
Tabelle 42 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig vom CRP Wert.....	81
Tabelle 43 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig vom CRP Wert.....	83
Tabelle 44 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig von der Leukozytenzahl.....	86
Tabelle 45 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig von der Leukozytenzahl.....	87
Tabelle 46 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig vom Hämoglobin Wert .....	89
Tabelle 47 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig vom Hämoglobin Wert .....	89

Tabelle 48 Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) abhängig vom 25-OH VitD3 Spiegel .....	90
Tabelle 49 Medianes Gesamtüberleben (OS) abhängig vom 25-OH VitD3 Spiegel .....	90
Tabelle 50 Multivariate Analyse aller statistisch signifikanter prognostischer Faktoren bei palliativem Therapiebeginn in Bezug auf die TTP – Methode „Einschluss“ .....	91
Tabelle 51 Multivariate Analyse aller statistisch signifikanter Baseline Laborparameter bei palliativem Therapiebeginn in Bezug auf die TTP – Methode „rückwärts schrittweise“ .....	92
Tabelle 52 Multivariate Analyse aller statistisch signifikanter Patientencharakteristika bei palliativem Therapiebeginn in Bezug auf das OS – Methode „rückwärts schrittweise“ .....	93
Tabelle 53 Multivariate Analyse aller statistisch signifikanter Baseline Laborparameter bei palliativem Therapiebeginn in Bezug auf das OS – Methode „rückwärts schrittweise“ .....	93
Tabelle 54 Multivariate Analyse aller statistisch signifikanter Baseline Laborparameter (ln) bei palliativem Therapiebeginn in Bezug auf das OS – Methode „rückwärts schrittweise“ .....	94
Tabelle 55 Multivariate Analyse der unabhängigen prognostischen Marker in Bezug auf das OS – Methode „rückwärts schrittweise“ .....	95
Tabelle 56 Gruppenbildung prognostischer Index.....	95
Tabelle 57 Medianes Gesamtüberleben abhängig vom prognostischen Index.....	96
Tabelle 58 Gruppenbildung Ishii- Index.....	97
Tabelle 59 Medianes Gesamtüberleben abhängig vom Ishii Index .....	97
Tabelle 60 Signifikante Prognosefaktoren im Hinblick auf die TTP .....	99
Tabelle 61 Signifikante Prognosefaktoren (linear oder logarithmiert) im univariaten Cox-Modell im Hinblick auf die TTP.....	100
Tabelle 62 Signifikante Prognosefaktoren im Hinblick auf das OS .....	100
Tabelle 63 Signifikante Prognosefaktoren (linear oder logarithmiert) im univariaten Cox-Modell im Hinblick auf das OS .....	102

---

Tabelle 64 Studien zu prognostischen Faktoren beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom mit den Endpunkten TTP, DFS und PFS .....	108
Tabelle 65 Prognostische Faktoren mit dem Endpunkt TTP in dieser Arbeit .....	108
Tabelle 66 Studien zu prognostischen Faktoren beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom mit dem Endpunkt OS .....	108
Tabelle 67 Prognostische Faktoren mit dem Endpunkt OS in dieser Arbeit .....	109
Tabelle 68 Studien zum prognostischen Einfluss des CYFRA 21-1 Werts bei anderen Tumorarten.....	116
Tabelle 69 TNM-Staging des Pankreaskarzinoms.....	143
Tabelle 70 Stadieneinteilung beim Pankreaskarzinom nach UICC.....	144
Tabelle 71 Resektabilitätskriterien beim Pankreaskarzinom.....	145
Tabelle 72 Karnofsky und ECOG Performance Status .....	146
Tabelle 73 Überblick über die PIK3CA Haplotypen.....	147
Tabelle 74 Überblick über die AKT 1 Haplotypen.....	147

## 9 Abkürzungsverzeichnis

A	Adenin
A.	Arteria
AKT1	V-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1
ASS	Acetylsalicylsäure
C	Cytosin
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CRP	C-reaktives Protein
CYFRA 21-1	Cytokeratinfragment 21-1
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EGFRI	Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor
G	Guanin
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor
hENT1	Human equilibrative nucleoside transporter-1
HR	Hazard Ratio
KPS	Karnofsky Performance Status
KRAS	V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LDH	Laktatdehydrogenase
MAPK	Ras/Raf/mitogen-activated protein Kinase
MoAb	Anti-EGFR monoclonal antibody
mTor	Mammalian Target of Rapamycin
OS	Overall Survival
PCR	Polymerase Chain Reaction
PFS	Progression Free Survival
RKI	Robert Koch-Institut

---

SAA	Serum Amyloid A
SMA	Superior mesenteric artery
SNP	Single Nucleotid Polymorphismus
T	Thymin
TKI	Treatment Kovariaten Interaktion
Tr.	Truncus
TTP	Time to Progression
UICC	Union internationale contre le cancer
V.	Vena
Vitamin D3	VitD3
5-FU	5-Floururacil
25-OH-VitD3	25-Hydroxycholecalciferol
95% KI	95% Konfidenzintervall

## 10 Danksagung

Zuallererst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Volker Heinemann für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung der Baseline Daten aus der Pankreasambulanz danken. Seine stetige Unterstützung und fortwährend guten Vorschläge waren eine wertvolle Hilfe bei der Entstehung dieser Arbeit.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Michael Haas für seine durchgehend kompetente, freundliche und intensive Betreuung dieser Arbeit. Ohne seine schnellen Antworten auf Fragen meinerseits und seine fachliche Kompetenz wäre das Gelingen dieser Arbeit so nicht möglich gewesen.

Darüber hinaus möchte ich Herrn PD Dr. med. Stefan Böck für seine konstruktive Kritik und sein motivierendes Engagement in der Lehre danken. Ohne ihn wäre ich nie auf dieses Thema gestoßen und zu dieser Arbeit gekommen.

Auch Herr Rüdiger Laubender vom Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie hat eine wichtige Rolle bei der Entstehung dieser Arbeit gespielt. Für die Vermittlung statistischer Werkzeuge und seine innovativen Ideen, so zum Beispiel die Treatment Kovariaten Interaktion, möchte ich ihm danken.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau Prof. Dr. med. Julia Stingl, Leiterin der Arbeitsgruppe klinische Pharmakologie der Universität Ulm, für die Weitergabe der Daten, die im Rahmen der DermaToxGen Studie erhoben worden sind und für die schnellen und fachkundigen Antworten auf meine Fragen zu den Datensätzen.

Zu guter Letzt möchte ich mich noch bei meiner Familie und meiner Freundin Daniela Schröter für die ständige Motivation und tatkräftige Unterstützung bedanken.

# 11 Lebenslauf

CHRISTOPH KERN

geboren am 12.05.1988  
in Nürnberg

## Ausbildung

- 10/2007 – 04/2014 **Ludwig-Maximilians-Universität, München**  
Studium der Humanmedizin  
04/2010 **1. Staatsexamen:** Gesamtnote: „eins“ (1,5)  
04/2014 **2. Staatsexamen:** Gesamtnote: „eins“ (1,5)
- 09/98 – 07/2007 **Gymnasium Ottobrunn**  
Abschluss: **Abitur** (Note 1,5)

## Arbeitsverhältnisse

- 10/2013 – 01/2014 **Städt. Klinikum München-Neuperlach** – München  
3. Tertial des Praktischen Jahres (Chirurgie)
- 06/2013 – 10/2013 **Luzerner Kantonspital** – Luzern – Schweiz  
2. Tertial des Praktischen Jahres (Innere Medizin)
- 02/2013 – 06/2013 **Augenklinik der LMU** – München  
1. Tertials des Praktischen Jahres (Augenheilkunde)
- 03/2012 **Jordan University Hospital** – Amman – Jordanien  
Famulatur im Bereich der Urologie
- 09/2011 **Universitätsklinikum München Innenstadt** - LMU  
Famulatur im Bereich der Radiologie/Nuklearmedizin
- 08/2011 – 12/2012 Tätigkeit als Werksstudent beim **BMW VIP Flottenservice** in München
- 03/2011 **Dr. med. Michael Eisenmeier** – Bielefeld  
Famulatur im Bereich Allgemeinmedizin
- 08/2010 **Klinikum München-Bogenhausen**  
Famulatur im Bereich der Plastischen Chirurgie
- 10/2009 – 02/2010 Tätigkeit als Co-Assistent im **Anatomischen Institut der LMU** in München
- 09/2007 – 12/2007 **Klinikum München Neuperlach-Süd**  
3-monatiges Pflegepraktikum im Bereich der Bauchchirurgie

## 12 Anhang

### 12.1 TNM-Staging des Pankreaskarzinoms

*Tabelle 69 TNM-Staging des Pankreaskarzinoms*

<b>Primärtumor (T)</b>	
<b>Tx</b>	Primärtumor kann nicht untersucht werden.
<b>T0</b>	Kein Primärtumor nachweisbar.
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ.
<b>T1</b>	Größter Durchmesser des Primärtumors $\leq$ 2cm; Tumor innerhalb des Pankreas.
<b>T2</b>	Größter Durchmesser des Primärtumors $\geq$ 2cm; Tumor innerhalb des Pankreas.
<b>T3</b>	Tumor wächst in peripankreatisches Gewebe ein ohne Infiltration des Tr. coeliacus oder der superior mesenteric artery (SMA)
<b>T4</b>	Tumor infiltriert Tr. Coeliacus oder SMA (nicht-resektabler Primärtumor).
<b>Regionäre Lymphknoten (N)</b>	
<b>Nx</b>	Die regionalen Lymphknoten können nicht untersucht werden.
<b>N0</b>	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen.
<b>N1</b>	Regionale Lymphknotenmetastasen.
<b>Fernmetastasen (M)</b>	
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen.
<b>M1</b>	Fernmetastasen.

**Quelle: American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. Seventh Edition (2009), Springer, New York.**

## 12.2 Stadieneinteilung beim Pankreaskarzinom nach UICC

*Tabelle 70 Stadieneinteilung beim Pankreaskarzinom nach UICC*

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

**Quelle: American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. Seventh Edition (2009), Springer, New York.**

## 12.3 Kriterien für Resektabilität

Tabelle 71 Resektabilitätskriterien beim Pankreaskarzinom

Resektabilität	Kriterien
<b>Resektabel</b>	Keine Fernmetastasen.  Kein radiologischer Nachweis von Gefäßinvasion, Deformation und Thrombose der V. mesenterica superior und der Portalvene.  Deutliche Fettschicht um Tr. coeliacus, A. hepatica und SMA.
<b>Grenzwertig resektabel</b>	Keine Fernmetastasen.  Hochgradige Ummauerung der der V. mesenterica superior oder der Portalvene.  Ummauerung oder Einengung der A. hepatica, wenn rekonstruierbar.  SMA weniger als 180° vom Tumor umschlossen.
<b>Nicht resektabel</b>	<p>Pankreaskopf</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fernmetastasen.</li> <li>- Ummauerung der SMA um mehr als 180°, jeder Kontakt zum Tr. coeliacus</li> <li>- Nicht rekonstruierbarer Verschluss der V. mesenterica superior oder der Portalvene.</li> <li>- Invasion oder Ummauerung der Aorta.</li> </ul> <hr/> <p>Pankreaskörper</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fernmetastasen.</li> <li>- Ummauerung der SMA oder Tr. coeliacus (<math>\geq 180^\circ</math>).</li> <li>- Nicht rekonstruierbarer Verschluss der V. mesenterica superior oder der Portalvene.</li> <li>- Invasion der Aorta.</li> </ul> <hr/> <p>Pankreasschwanz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fernmetastasen.</li> <li>- Ummauerung der SMA oder Tr. coeliacus (<math>\geq 180^\circ</math>).</li> </ul> <hr/> <p>Lymphknotenstatus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphknoten außerhalb des primären Resektionsfeldes sollten als nicht resektabel angesehen werden.</li> </ul>

Quelle: Warren R, Whiting S, Willet C, Wolff A. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology on Pancreatic Adenocarcinoma. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2010.

## 12.4 Karnofsky und ECOG Performance Status

Tabelle 72 Karnofsky und ECOG Performance Status

KPS	Bedeutung	ECOG
100%	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.	0
90%	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.	0
80%	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome.	1
70%	Selbstversorgung, normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.	1
60%	Einige Hilfestellung nötig, selbstständig in den meisten Bereichen.	2
50%	Hilfe und medizinische Versorgung wird in Anspruch genommen.	2
40%	Behindert, qualifizierte Hilfe wird benötigt.	3
30%	Schwerbehindert, Hospitalisation erforderlich.	3
20%	Schwerkrank, intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.	4
10%	Moribund, unaufhaltsamer körperlicher Verfall.	4
0%	Tod.	5

Quelle: Karnofsky DA, Burchenal JH. *The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer*. In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press, 1949:196.

## 12.5 PIK3CA- und AKT 1 Haplotypen

Tabelle 73 Überblick über die PIK3CA Haplotypen

Haplotyp	rs9831234 A/G	rs2699905 G/A	rs6443624 C/A	rs2677760 C/T	rs2459693 T/C
<b>PIK3CA H1</b>	A	G	C	C	C
<b>PIK3CA H2</b>	A	A	C	T	T
<b>PIK3CA H3</b>	G	G	A	T	T
<b>PIK3CA H4</b>	A	G	C	T	T
<b>PIK3CA H5</b>	A	G	C	C	T
<b>PIK3CA</b>	A	G	A	T	T
<b>andere</b>	A	G	A	T	C

Tabelle 74 Überblick über die AKT 1 Haplotypen

Haplotyp	rs3001371 C/T	rs2498794 T/C	rs1130214 G/T
<b>AKT 1 H1</b>	C	T	G
<b>AKT 1 H2</b>	T	C	T
<b>AKT 1 H3</b>	C	C	G
<b>AKT 1 H4</b>	T	C	G
<b>AKT 1 H5</b>	C	T	T
<b>AKT 1 andere</b>	T	T	G
	C	C	T

Haplotypen erstellt von:

Prof. Dr. med. Julia Carolin Stingl

Professorin für klinische Pharmakologie

Institut für Naturheilkunde und klinische Pharmakologie

Universität Ulm

## 12.6 Veröffentlichungen

### Abstracts:

M. Haas, S. Böck, **C. Kern**, S. Parmar, D. P. Modest, C. Giessen, S. Stintzing, J. C. Stingl, V. Heinemann (2013) Evaluation of novel biomarkers in Advanced Pancreatic Cancer: The Role of CYFRA 21-1, haptoglobin, serum-amyloid A, 25-OH-Vitamine D3 and EGFR gene Polymorphisms

(Wissenschaftliches Symposium der Med. Klinik III, 05.07 – 06.07.2013 in Herrsching bei München)

### Originalarbeiten:

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*. 2013 Apr 30;108(8):1684-94

## 12.7 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

*“Die prognostische Bedeutung von molekularen Biomarkern des EGFR Signaltransduktionswegs und Serum-Tumormarkern beim Fortgeschrittenen Pankreaskarzinom”*

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schriftum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

---

Christoph Kern (Doktorand)