

Aus dem  
CharitéCentrum für Tumormedizin  
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie  
Direktor Prof. Dr. Bernd Dörken

**Habilitationsschrift**  
**Individualisierte Therapie beim Pankreaskarzinom**  
zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Innere Medizin  
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
**Dr. med. Marianne Sinn**

Eingereicht:	September 2015
Dekan:	Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter:	Prof. Dr. V. Kunzmann
2. Gutachter:	Prof. Dr. M.P. Lutz

## Inhalt

1	Einleitung.....	3
1.1	<i>Aktuelle Therapiestandards.....</i>	3
1.2	<i>Klinische Forschung der CONKO-Studiengruppe.....</i>	6
1.3	<i>Weitere Individualisierung der Therapie des Pankreaskarzinoms Personalisierung .....</i>	8
2	Originalarbeiten .....	10
2.1	Does long-term survival in patients with pancreatic cancer really exist: results from the CONKO-001 study .....	10
2.2	SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with gemcitabine: results from the CONKO-001 study. ....	17
2.3	$\alpha$ -Smooth muscle actin expression and desmoplastic stromal reaction in pancreatic cancer: results from the CONKO-001 study. ....	26
2.4	Human equilibrative nucleoside transporter 1 expression analysed by the clone SP 120 rabbit antibody is not predictive in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant gemcitabine: results from the CONKO-001 trial. ....	34
2.5	Intensity-modulated and image-guided radiotherapy in patients with locally advanced inoperable pancreatic cancer after preradiation chemotherapy. ....	45
2.6	Second-line treatment in pancreatic cancer patients: who profits? – Results from the CONKO-study group.....	55
3	Diskussion .....	60
3.1	<i>Biomarker in der CONKO-001: Originalarbeiten 2.1 bis 2.4 .....</i>	64
3.2	<i>Rolle einer Strahlentherapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom: Originalarbeit 2.5.....</i>	71
3.3	<i>Stellenwert der Second-line: Originalarbeit 2.6.....</i>	72
3.4	<i>Ausblick.....</i>	73
4	Zusammenfassung .....	79
5	Literaturangaben .....	80
6	Danksagung .....	96
7	Erklärung .....	98

## 1 Einleitung

Aufgrund seiner weiterhin extrem ungünstigen Prognose gilt das Adenokarzinom des Pankreas als eine der größten Herausforderungen in der modernen Onkologie mit einem 5-Jahres-Überleben über alle Therapiestadien von um die 5% und einer maximal ungünstigen Sterberate von 95% [1]. In Deutschland war es im Jahr 2010 die zehnthäufigste Krebserkrankung bei Männern (8020 Neuerkrankungen) und die sechsthäufigste bei Frauen (8060 Neuerkrankungen) bei einem mittleren Erkrankungsalter von 71 und 75 Jahren; auf der Liste der krebsbedingten Todesursachen hatte es bei beiden Geschlechtern den vierten Platz inne [2]. Das Adenokarzinom des Pankreas – im Folgenden nur noch Pankreaskarzinom genannt – ist neben dem Bronchialkarzinom bei Frauen eine der wenigen onkologischen Entitäten mit einer weiterhin zunehmenden Mortalität [3], was unter anderem dazu führt, dass laut aktuelleren epidemiologischen Untersuchungen das Pankreaskarzinom zum Beispiel in den USA bis 2030 an zweiter Stelle der krebsbedingten Todesursachen stehen wird [4].

Als prädisponierende Faktoren gelten Nikotinabusus, chronische Pankreatitis, Adipositas, die Blutgruppen A, B, AB sowie Diabetes mellitus und eine fettreiche Ernährung. Eine positive Familienanamnese insbesondere bei Erkrankung eines Verwandten 1. Grades gilt ebenfalls als Risikofaktor, ohne dass bisher geeignete Screeningmethoden identifiziert werden konnten [5].

Aufgrund der unspezifischen klinischen Symptomatik und der aggressiven Tumorbilologie erfolgt die Diagnosestellung in den meisten Fällen in bereits metastasierten Stadien, so dass nur circa 15 bis 20% aller Patienten mit einem neu diagnostizierten Pankreaskarzinom mit kurativer Zielsetzung operiert werden können [6]. Die Rezidivrate für diese potentiell kurativ behandelbaren Patienten ist mit ca. 90% ohne postoperative Nachbehandlung und ca. 80% mit einer postoperativen adjuvanten Therapie weiterhin erschreckend hoch [5]. Vieles spricht dafür, dass das Pankreaskarzinom von Anfang an als eine systemische Erkrankung betrachtet werden muss [7].

### 1.1 Aktuelle Therapiestandards

Für primär inoperable Patienten galt seit Ende der 90er Jahre nach einer langen Phase des „therapeutischen Nihilismus“ eine Chemotherapie mit dem Pyrimidinanalogon Gemcitabin als Standard [8]. Diese kann neben einem sogenannten „clinical

benefit“ (Gewichtszunahme, Verbesserung der Schmerzsymptomatik und des Allgemeinzustandes) bei Patienten mit einem metastasierten Pankreaskarzinom ein medianes Überleben von ungefähr 6 Monaten und für Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung von ca. 10 Monaten erreichen [9]. In den folgenden 10 Jahren gelang es nicht, dies durch die Kombination von Gemcitabin mit anderen Zytostatika (wie zum Beispiel Cisplatin, Capecitabin) [10] [11] oder modernen zielgerichteten Substanzen (wie VEGF, IGFR, MEK-Inhibitoren) [12] [13] [14] weiter zu verbessern [15]. Eine Kombination aus Gemcitabin und dem EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib wurde zwar aufgrund der statistisch signifikanten Ergebnisse einer randomisierten Phase III Studie, in die mehr als 500 Patienten eingeschlossen wurden, 2005 in den USA und 2007 in Europa zugelassen, erbrachte allerdings nur eine geringe Verbesserung des medianen Überlebens für die Gesamtgruppe [16]. Ein deutlicherer Benefit zeigte sich für die Subgruppe der Patienten mit einer metastasierten Erkrankung sowie diejenigen, die unter der Kombinationstherapie eine typische akneartige Hautreaktion – den sogenannten „Rash“ – entwickelten [17]. So erfolgte in Europa die Zulassung auch nur für das metastasierte Stadium und in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zum Pankreaskarzinom wird ein Absetzen von Erlotinib empfohlen, wenn nach 8 Wochen der Behandlung bei den Patienten kein Rash aufgetreten ist [18].

Erst mit der Einführung der Kombinations-Chemotherapie FOLFIRINOX (bestehend aus 5-FU/ Folinsäure/Irinotecan/Oxaliplatin/) im Jahr 2011 etablierte sich für Patienten in sehr gutem Allgemeinzustand eine therapeutische Alternative [19]. Seit Anfang 2014 steht mit der Kombination aus Gemcitabin und dem an Nanopartikel-Albumin gebundenen (nab-) Paclitaxel eine weitere Therapieoption für Patienten mit einem sehr guten bis leicht reduzierten Allgemeinzustand zur Verfügung [20]. Die numerisch moderat klingenden Verbesserungen des medianen Gesamtüberlebens von jeweils ca. 6 Monaten im Gemcitabin-Arm auf 11 Monate im FOLFIRINOX-Arm bzw. 8 Monate im Gemcitabin plus nab-Paclitaxel Arm bedeuten aber dennoch die Verfügbarkeit deutlich wirksamerer Therapien, insbesondere durch eine Steigerung der Ansprechraten von knapp 10% unter Gemcitabin auf um die 30% [19] [20]. Beide Kombinationen gelten als neuer Standard für Patienten mit einer metastasierten Erkrankung in gutem Allgemeinzustand [18].

Für die lokal fortgeschrittenen inoperablen Tumore kommen im klinischen Alltag diese beiden neuen Kombinationschemotherapien regelhaft zum Einsatz, sind aber

nicht explizit in Studien untersucht worden [21]. Insgesamt enttäuschende Ergebnisse liegen bisher für den Einsatz der konventionellen Strahlentherapie vor, die in zahlreichen Untersuchungen bisher keinen Nutzen für diese prinzipiell sinnvoll erscheinende Therapieform nachweisen konnten [22] [5]. Weiterhin muss eine Gemcitabin Monotherapie als Standard mit der aktuell besten Evidenz gelten [18].

Für die primär operablen Karzinome gilt eine adjuvante Chemotherapie mit dem Nucleosidanalogen Gemcitabin nach einer kurativ intendierten, makroskopisch kompletten Resektion als die Therapie der Wahl [23]. Dies beruht im Wesentlichen auf den Daten der CONKO-001 Studie [24] und im weiteren auch der ESPAC-3-Studie [25], die die Gabe von Gemcitabin über 6 Monate postoperativ als Standard etablieren konnten. Alternativ kann nach den Daten der ESPAC-3 Studie auch die Gabe des Antimetaboliten 5-FU erfolgen, die zu vergleichbaren Ergebnissen bei einer leicht erhöhten Toxizitätsrate führt [25]. Prinzipiell kann durch eine adjuvante Therapie eine signifikante Verlängerung des medianen rezidivfreien Überlebens, des medianen Gesamtüberlebens und vor allem aber eine Verdoppelung des Langzeitüberlebens und damit der Kurationswahrscheinlichkeit von ca. 10% auf um die 20% erreicht werden [26].

Eine Übersicht über die aktuellen Therapiestandards beim primär resektablen, lokal fortgeschrittenen inoperablen und metastasierten Pankreaskarzinom zeigt Abbildung 1.

## Diagnose Pankreaskarzinom

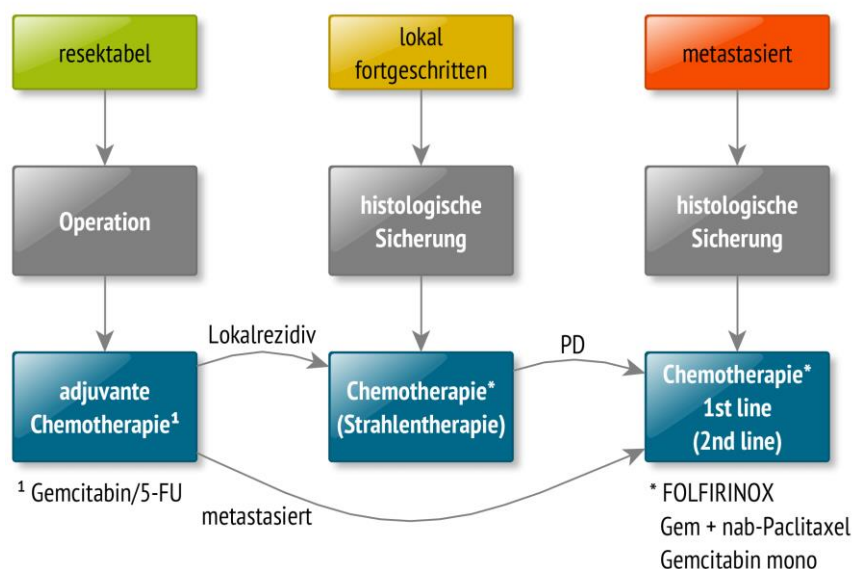


Abb. 1 Aktuelle Therapiestandards und -algorithmen

## 1.2 Klinische Forschung der CONKO-Studiengruppe

Die C(-harité) ONKO (-logie)-Studiengruppe beschäftigt sich als onkologische Arbeitsgruppe der Charité – Universitätsmedizin Berlin seit Ende der 90er Jahre mit der Durchführung klinischer Studien bei gastrointestinalen Tumoren, insbesondere beim Pankreaskarzinom. Die Durchführung solcher sogenannten „investigator initiated trials“ (IIT) beinhaltet die Konzeption, Organisation, Durchführung und Auswertung der Studien und erfolgte in den zurückliegenden Jahren mit Unterstützung durch die „Arbeitsgruppe internistische Onkologie (AIO)“. Durch die exzellente Zusammenarbeit mit den engagierten kooperierenden Studienzentren konnten mittlerweile 7 CONKO-Studien (3 adjuvante, 2 palliative zur First-line-Therapie und 2 palliative zur Second-line Therapie) zum Pankreaskarzinom abgeschlossen werden. Aktuell ist die CONKO-011 Studie zur Behandlung von Tumorpatienten mit neu aufgetretenen thrombembolischen Ereignissen in Planung. Mehr als 1800 Patienten wurden seit 1997 deutschlandweit aus mehr als 70 verschiedenen Studienzentren rekrutiert. Eine Übersicht über die CONKO-Studien gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1**

Studie	Indikation	Therapieschema	Pat.zahl	Literaturangaben
<b>CONKO-001</b>	Adjuvant Phase III	Gem versus Beobachtung	368	[24][26]
<b>CONKO-002</b>	Palliativ FL Phase III	GFF versus Gem	473	[27]
<b>CONKO-003</b>	Palliativ SL Phase III	OFF versus FF OFF versus BSC	160	[28] [29]
<b>CONKO-004</b>	Palliativ FL+VTE-P	GFFC oder Gem ± VTE-P	312	[30]
<b>CONKO-005</b>	Adjuvant, Phase III	Gem+Erlotinib versus Gem	436	[31]
<b>CONKO-006</b>	Adjuvant Phase IIb	Gem+Sorafenib versus Gem	122	[32]
<b>CONKO-008</b>	Palliativ SL Phase I	OFF+Lapatinib	18	[33]
<b>CONKO-011</b>	VTE Phase III	Rivaroxaban versus Niedermolekulare Heparine	450 ge- plant	Studienstart 11/2015

Gem=Gemcitabin, FF=Folinsäure/5-FU, C=Cisplatin, BSC=best supportive Care, FL=first-line Therapie, SL=second-line Therapie, VTE=venöse Thrombembolie, VTE-P=Prophylaxe venöse Thrombembolie

Die erste prospektive randomisierte multizentrische Phase III Studie der CONKO-Studiengruppe war die für die adjuvante Therapie beim primär resektablen Pankreaskarzinom standardsetzende CONKO-001, die 1997 begonnen wurde und deren erste positive Daten zum rezidivfreien Überleben 2005 auf dem alljährlichen Kongress der ASCO vorgestellt und 2007 publiziert wurden [34] [24]. Auch beim inoperablen Pankreaskarzinom konnte die CONKO-Studiengruppe Richtungsweisendes zur Optimierung der therapeutischen Möglichkeiten beitragen. So etablierte die CONKO-003-Studie als bisher einzige randomisierte Phase III-Studie zur Secondline-Therapie eine Kombination aus Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure, das sogenannte OFF-Schema [35]. In der CONKO-004 konnte parallel zu einer Firstline-Therapie die Effektivität und Sicherheit einer Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom belegt werden [36] [30].

Eine Zusammenarbeit der CONKO-Studiengruppe mit der Klinik für Chirurgie und dem Institut für Pathologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin ist seit vielen Jahren etabliert und konnte im Rahmen diverser translationaler Forschungsprojekte effektiv genutzt und weiter ausgebaut werden. Grundlage der Zusammenarbeit und der bereits durchgeführten und weiteren geplanten Projekte ist neben der konkreten Durchführung der verschiedenen Studienprojekte eine in langwieriger Arbeit etablierte Gewebebank, die bisher bereits mehr als 600 Tumorgewebeproben von Patienten nach Operation eines Pankreaskarzinoms im Rahmen der adjuvanten Therapie-Studie CONKO-001 und sowie der Nachfolgestudien CONKO-005 und CONKO-006 sammeln konnte. Hierbei stehen für die CONKO-001 bereits Daten zum langfristigen Krankheitsverlauf zur Verfügung, während die Rekrutierung für die CONKO-005 und CONKO-006 erst 2013 abgeschlossen wurde.

Neben der Durchführung der klinischen Studien war es der CONKO-Studiengruppe möglich, im Rahmen der allgemeinen onkologischen Betreuung von Patienten mit Pankreaskarzinomen auch Daten aus dem klinischen Alltag zu sammeln und retrospektiv zu analysieren. Hierbei handelt es sich um klinische Verläufe, die damit für Auswertungen zu bestimmten Therapiekonzepten – wie z.B. Radiotherapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom, Effektivität einer Second-line Therapie – oder auch in Bezug auf die Wertigkeit bestimmter Prognosefaktoren zur Verfügung stehen.

### 1.3 Weitere Individualisierung der Therapie des Pankreaskarzinoms Personalisierung

Trotz der ermutigenden klinischen Fortschritte der letzten Jahre bleibt die Prognose des Pankreaskarzinoms leider weiterhin meist kurz- bis mittelfristig infaust: die unzureichend verstandene Pathogenese und insbesondere die molekulare Heterogenität des Pankreaskarzinoms scheinen hierbei eine wichtige Rolle zu spielen [37].

Aktuell ist für Patienten mit einem Pankreaskarzinom letztendlich nur die diagnostische Einteilung in „operabel – nicht operabel lokal fortgeschritten – metastasiert“ für die weitere Therapie von Bedeutung. Eine weitere Personalisierung und Individualisierung der Therapie wie sie bei anderen Tumoren – insbesondere beim Kolon- und Mammakarzinom – in der Onkologie bereits Bestandteil der klinischen Standardversorgung geworden ist, spielt aktuell in der klinischen Betreuung von Patienten mit einem Pankreaskarzinom keine etablierte Rolle [38]. Dies scheint aber gerade angesichts der zunehmenden Verfügbarkeit von verschiedenen effektiven Therapiemöglichkeiten ein besonders relevanter Aspekt für die aktuelle klinische Forschung [39]. Translationale Forschung erfolgt in diesem Kontext mit dem Ziel einer Verknüpfung von Erkenntnissen der Grundlagenforschung und klinischen Daten, diverse Techniken sind prinzipiell möglich [40] [41]. Immunhistologische Untersuchungen erlauben hierbei die technisch relativ unkomplizierte und in der klinischen Routine regelhaft angewendete Anfärbung bestimmter Zellstrukturen durch spezifische Antikörper [42]. Nachfolgend kann die Expression dieser potentiell prognostisch oder prädiktiv relevanten Marker mit dem Krankheitsverlauf bzw. dem Therapieansprechen oder bestimmten tumorspezifischen Merkmalen korreliert werden. Für bereits zur Verfügung stehende spezifische und grundsätzlich wirksame Therapieansätze kann so möglicherweise eine entsprechende Selektion von Patienten für eine bestimmte Therapie genutzt werden. Die immunhistologische Anfärbung des *human equilibrative nucleoside transporter 1* (hENT1) im Tumorgewebe könnte beispielsweise in Zukunft bereits vor Einleitung einer Therapie mit der Standard-Chemotherapie Gemcitabin eine Aussage über dessen Aufnahme in die Tumorzelle und die zu erwartende Wirksamkeit erlauben [43] [44]. Ähnliches gilt für das Matrix-assoziierte Protein SPARC für das erste Ergebnisse eine negative Prognose bei einer starken Expression, aber auch eine prädiktive Funktion nämlich die Abhängigkeit des Therapieeffektes von nab-Paclitaxel (und möglicherweise auch Gemcitabin [45]) vermuten lassen [46][47].



Die im Folgenden zusammenfassend vorgestellten Publikationen sind alle dem Ziel einer weiteren Individualisierung der Therapiemöglichkeiten für Patienten mit einem Pankreaskarzinom gewidmet.

Hierbei befassen sich die Publikationen 2.1. bis 2.4 mit der Rolle verschiedener potentiell prognostischer und prädiktiver Faktoren, die möglicherweise aus der CONKO-001 Studie abgeleitet bzw. bestätigt werden können. Die CONKO-001 steht als Phase III Studie, die für Patienten nach Resektion eines Pankreaskarzinoms einen neuen Standard definieren konnte, mit prospektiv dokumentierten klinischen Daten und einem mittlerweile vieljährigen Follow Up als ideale Grundlage für translationale Forschungsprojekte zur Verfügung. Die Tatsache, dass in der CONKO-001 durch die postoperativ unbehandelte Beobachtungsgruppe ein spontaner Krankheitsverlauf standardisiert dokumentiert werden konnte, macht dieses Kollektiv mit den Tumorgewebeproben wahrscheinlich einmalig.

Die Publikationen 2.5 und 2.6. beruhen auf retrospektiven Auswertungen zu zwei klinisch relevanten Untergruppen:

So wird in der Publikation 2.5. der Stellenwert einer Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom in einem besonders selektionierten Patientenkollektiv untersucht. Alle Patienten erhielten eine sogenannte Induktionschemotherapie von unterschiedlicher Dauer, unter der die Tumorerkrankung stabilisiert werden konnte. Weiterer Aspekt der Analyse war der Einsatz moderner Präzisionsbestrahlungstechniken bei einer Subgruppe der Patienten.

Die Publikation 2.6. versucht den Stellenwert einer Second-line Therapie im klinischen Alltag durch die Entwicklung eines sogenannten „Second-line Scores“ zu konkretisieren. Dies erfolgte zunächst an den Daten eines retrospektiven Patientenkollektivs und wurde in einem zweiten Schritt an einer Subgruppe der Second-line Studie CONKO-003 validiert.

Eine weitere Personalisierung der Therapie scheint neben der Entwicklung effektiverer Therapieregime wesentliche Aufgabe der klinischen Forschung beim Pankreaskarzinom sowohl in der adjuvanten als auch in der lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Situation. Die vorliegende Habilitationsschrift fasst in diesem Sinne die Ergebnisse verschiedener Forschungsarbeiten zu diesem Thema zusammen.

## 2 Originalarbeiten

### 2.1 Does long-term survival in patients with pancreatic cancer really exist: results from the CONKO-001 study

In die prospektive, randomisierte CONKO-001-Studie wurden zwischen 1997 und 2004 368 Patienten aus 88 Studienzentren eingeschlossen und randomisiert postoperativ mit Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> Tag 1,8, 15, Wiederholung Tag 29 für 6 Zyklen) behandelt oder lediglich nachbeobachtet. Durch die adjuvante Therapie mit Gemcitabin konnte eine Verbesserung des medianen rezidivfreien Überlebens von 6,7 auf 13,4 Monate ( $p < 0.001$ ) sowie des medianen Gesamtüberlebens von 20,2 auf 22,4 Monate erreicht werden. Auch konnte gegenüber der reinen Nachbeobachtung das 5-Jahres-Langzeitüberleben von 10% auf 21% verbessert werden [24] [26]. Aufgrund dieser Daten wurde eine Chemotherapie mit Gemcitabin international als postoperativer Therapiestandard beim Pankreaskarzinom etabliert [23].

Die Diagnose des Adenokarzinoms wurde im Rahmen des Studienprotokolls postoperativ dezentral in den Studienzentren durch die jeweiligen Pathologen gestellt. Erst in einem weiteren Schritt erfolgte aufgrund der klinischen Relevanz der CONKO-001 das retrospektive, langwierige Zusammentragen der Tumorgewebeproben aus den verschiedenen Studienzentren zum zentralen Review und für weitere Untersuchungen. 183 Tumorproben der insgesamt 368 Studienpatienten konnten insgesamt gesammelt werden.

Ob Langzeitüberleben beim Pankreaskarzinom überhaupt möglich ist, bleibt heutzutage immer noch umstritten. In einer finnischen Registerstudie konnten retrospektiv von mehr als 4900 Patienten mit einem Pankreaskarzinom nur 10 der insgesamt 89 Langzeitüberleber – und damit 0,2% – histologisch eindeutig als Karzinome verifiziert werden [48].

So erfolgte als grundlegende Arbeit eine deskriptive Referenzbegutachtung der Histologie-Befunde der 54 Langzeitüberleber (Gesamtüberleben nach Operation > 5 Jahre) der CONKO-001, um die für diese Publikation auch titelgebende Frage zu beantworten „Does long-term survival in patients with pancreatic cancer really exist?“.

Hierbei wurde in 38 von 39 auswertbaren Tumorgewebeproben (97%) ein Adenokarzinom bestätigt, lediglich bei einem Patienten zeigte sich ein niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom. Die 5-Jahresüberlebensdaten der Langzeitauswertung der CONKO-001 [26] konnten so eindrücklich untermauert werden.

Im Weiteren bestätigten sich in der Auswertung neben der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie die klassischen histopathologischen Faktoren Tumorgroße (T), Lymphknotenstatus (N) sowie das Tumorgrading als unabhängige prognostische Faktoren.

Does long-term survival in patients with pancreatic cancer really exist: results from the CONKO-001 study

Sinn M, Striefler JK, Sinn BV, Sallmon D, Bischoff S, Stieler JM, Pelzer U, Bahra M, Neuhaus P, Dörken B, Denkert C, Riess H, Oettle H

J Surg Oncol. 2013 Nov;108(6):398-402.

<http://dx.doi.org/10.1002/jso.23409>

Epub 2013 Aug 23. PubMed PMID: 24038103.

5 Seiten

Does long-term survival in patients with pancreatic cancer really exist: results from the CONKO-001 study

Sinn M, Striffler JK, Sinn BV, Sallmon D, Bischoff S, Stieler JM, Pelzer U, Bahra M, Neuhaus P, Dörken B, Denkert C, Riess H, Oettle H

J Surg Oncol. 2013 Nov;108(6):398-402.

<http://dx.doi.org/10.1002/jso.23409>

Epub 2013 Aug 23. PubMed PMID: 24038103.

Does long-term survival in patients with pancreatic cancer really exist: results from the CONKO-001 study

Sinn M, Striefler JK, Sinn BV, Sallmon D, Bischoff S, Stieler JM, Pelzer U, Bahra M, Neuhaus P, Dörken B, Denkert C, Riess H, Oettle H

J Surg Oncol. 2013 Nov;108(6):398-402.

<http://dx.doi.org/10.1002/jso.23409>

Epub 2013 Aug 23. PubMed PMID: 24038103.

Does long-term survival in patients with pancreatic cancer really exist: results from the CONKO-001 study

Sinn M, Striefler JK, Sinn BV, Sallmon D, Bischoff S, Stieler JM, Pelzer U, Bahra M, Neuhaus P, Dörken B, Denkert C, Riess H, Oettle H

J Surg Oncol. 2013 Nov;108(6):398-402.

<http://dx.doi.org/10.1002/jso.23409>

Epub 2013 Aug 23. PubMed PMID: 24038103.

Does long-term survival in patients with pancreatic cancer really exist: results from the CONKO-001 study

Sinn M, Striefler JK, Sinn BV, Sallmon D, Bischoff S, Stieler JM, Pelzer U, Bahra M, Neuhaus P, Dörken B, Denkert C, Riess H, Oettle H

J Surg Oncol. 2013 Nov;108(6):398-402.

<http://dx.doi.org/10.1002/jso.23409>

Epub 2013 Aug 23. PubMed PMID: 24038103.



## **2.2 SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with gemcitabine: results from the CONKO-001 study.**

Das Metalloprotein SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine), für das sowohl tumorfördernde als auch –hemmende Wirkungen beschrieben sind [46], ist Bestandteil der extrazellulären Matrix. Hierbei spielt es als kollagenbindendes Protein eine besondere Rolle in der sogenannten peritumoralen Stromareaktion, die beim Pankreaskarzinom von besonderer Bedeutung und eine mögliche Erklärung für seine ausgeprägte Therapieresistenz sein könnte [49].

Erste Untersuchungen an einem retrospektiv analysierten Patientenkollektiv nach potentiell kurativ intendierter Operation zeigten einen negativen prognostischen Einfluss auf das Überleben in Abhängigkeit von einer immunhistochemisch gemessenen hohen SPARC Expression im Tumorstroma [50]. Die Wirksamkeit von dem Anfang 2014 in Europa für die Erstlinientherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom in Kombination mit Gemcitabin zugelassenen nab-Paclitaxel [20] scheint unter anderem durch seine stromadepletierende Wirkung begründet. Daten aus der Dosisfindungsstudie für nab-Paclitaxel in der Kombination mit Gemcitabin zeigten in diesem Zusammenhang eine prädiktive Funktion von SPARC: so hatten Patienten mit einer hohen SPARC Expression im Stroma ein besseres Ansprechen auf nab-Paclitaxel und Gemcitabin [47]. Aufgrund der klinischen Relevanz und den ersten vielversprechenden Daten zu seiner Rolle als potentiell prädiktivem Biomarker beim Pankreaskarzinom erfolgte im Tumorgewebekollektiv der CONKO-001 die immunhistochemische Färbung mittels dem Novocastra SPARC-Antikörper 15G12 und eine Korrelation der SPARC-Expression mit den Überlebensdaten. Hierbei konnte an Tumorgewebeproben von 160 Patienten gezeigt werden, dass eine hohe SPARC-Expression nicht nur im Tumorstroma, sondern auch im Zytoplasma der Tumorzellen mit einem schlechteren Überleben in der Gemcitabin-Gruppe assoziiert war, dass sich dieser Effekt aber nicht auf die Beobachtungsgruppe – also die Patienten, die postoperativ keine Chemotherapie erhielten und lediglich nachbeobachtet wurden – übertragen ließ. Zusammenfassend kann SPARC damit als negativer prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf eine Chemotherapie mit Gemcitabin oder möglicherweise auch eine Chemotherapie im Allgemeinen bewertet werden. Seine Rolle als spezifischer prädiktiver Biomarker für nab-Paclitaxel bleibt abzuwarten.

SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with gemcitabine: results from the CONKO-001 study.

Sinn M, Sinn BV, Striefler JK, Lindner JL, Stieler JM, Lohneis P, Bischoff S, Bläker H, Pelzer U, Bahra M, Dietel M, Dörken B, Oettle H, Riess H, Denkert C.

Ann Oncol. 2014 May;25(5):1025-32.

<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu084>.

Epub 2014 Feb 20. PubMed PMID: 24562449.

8 Seiten

SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with gemcitabine: results from the CONKO-001 study.

Sinn M, Sinn BV, Striefler JK, Lindner JL, Stieler JM, Lohneis P, Bischoff S, Bläker H, Pelzer U, Bahra M, Dietel M, Dörken B, Oettle H, Riess H, Denkert C.

Ann Oncol. 2014 May;25(5):1025-32.

<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu084>.

Epub 2014 Feb 20. PubMed PMID: 24562449.

SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with gemcitabine: results from the CONKO-001 study.

Sinn M, Sinn BV, Striefler JK, Lindner JL, Stieler JM, Lohneis P, Bischoff S, Bläker H, Pelzer U, Bahra M, Dietel M, Dörken B, Oettle H, Riess H, Denkert C.

Ann Oncol. 2014 May;25(5):1025-32.

<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu084>.

Epub 2014 Feb 20. PubMed PMID: 24562449.

<http://dx.doi.org/10.1002/jso.23409>

SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with gemcitabine: results from the CONKO-001 study.

Sinn M, Sinn BV, Striefler JK, Lindner JL, Stieler JM, Lohneis P, Bischoff S, Bläker H, Pelzer U, Bahra M, Dietel M, Dörken B, Oettle H, Riess H, Denkert C.

Ann Oncol. 2014 May;25(5):1025-32.

<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu084>.

Epub 2014 Feb 20. PubMed PMID: 24562449.

SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with gemcitabine: results from the CONKO-001 study.

Sinn M, Sinn BV, Striefler JK, Lindner JL, Stieler JM, Lohneis P, Bischoff S, Bläker H, Pelzer U, Bahra M, Dietel M, Dörken B, Oettle H, Riess H, Denkert C.

Ann Oncol. 2014 May;25(5):1025-32.

<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu084>.

Epub 2014 Feb 20. PubMed PMID: 24562449.

SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with gemcitabine: results from the CONKO-001 study.

Sinn M, Sinn BV, Striefler JK, Lindner JL, Stieler JM, Lohneis P, Bischoff S, Bläker H, Pelzer U, Bahra M, Dietel M, Dörken B, Oettle H, Riess H, Denkert C.

Ann Oncol. 2014 May;25(5):1025-32.

<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu084>.

Epub 2014 Feb 20. PubMed PMID: 24562449.

SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with gemcitabine: results from the CONKO-001 study.

Sinn M, Sinn BV, Striefler JK, Lindner JL, Stieler JM, Lohneis P, Bischoff S, Bläker H, Pelzer U, Bahra M, Dietel M, Dörken B, Oettle H, Riess H, Denkert C.

Ann Oncol. 2014 May;25(5):1025-32.

<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu084>.

Epub 2014 Feb 20. PubMed PMID: 24562449.



SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with gemcitabine: results from the CONKO-001 study.

Sinn M, Sinn BV, Striefler JK, Lindner JL, Stieler JM, Lohneis P, Bischoff S, Bläker H, Pelzer U, Bahra M, Dietel M, Dörken B, Oettle H, Riess H, Denkert C.

Ann Oncol. 2014 May;25(5):1025-32.

<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu084>.

Epub 2014 Feb 20. PubMed PMID: 24562449.

### **2.3 $\alpha$ -Smooth muscle actin expression and desmoplastic stromal reaction in pancreatic cancer: results from the CONKO-001 study.**

Als wichtiger Motor für die Entstehung der peritumoralen Stromareaktion gilt die sogenannte Pankreassternzelle (pancreatic stellate cell) [51]. Ihre vielfältigen Interaktionen mit der Tumorzelle, aber auch mit dem Immunsystem haben sie in den letzten Jahren zunehmend ins Interesse der präklinischen und klinischen Forschung beim Pankreaskarzinom gerückt [52]. Die Aktivität der Pankreassternzelle kann über das von ihr exprimierte Protein  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) abgebildet werden [53].

Durch die immunhistologische Bestimmung von  $\alpha$ -SMA (AK) im Tumorgewebe-kollektiv der CONKO-001 ( $n=162$ ) konnte belegt werden, dass eine erhöhte Expression von  $\alpha$ -SMA – als Ausdruck einer vermehrten Aktivierung der Pankreassternzellen – mit einer negativen Prognose beim primär resektablen Pankreaskarzinom einhergeht unabhängig von der postoperativen Vorgehensweise (adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin oder reine Nachbeobachtung). Diese Ergebnisse sind gut vereinbar mit vorangegangenen Untersuchungen, die zeigten konnten, dass eine erhöhte  $\alpha$ -SMA mit einer negativen Prognose beim Pankreaskarzinom vergesellschaftet ist [53] [54].

Um das Ausmaß der peritumoralen Stromareaktion im Ganzen – und nicht nur indirekt über  $\alpha$ -SMA – bestimmen zu können, existiert bisher kein etabliertes Messinstrument und eine Quantifizierung ist methodisch problematisch [54]. Deswegen erfolgte als weiterer wichtiger Aspekt neben der Analyse der  $\alpha$ -SMA-Expression der Versuch einer Quantifizierung der peritumoralen Stromadichte mittels einer standardisierten qualitativen Methode, die eine Unterteilung in 3 Untergruppen – nämlich in dichtes, mäßig dichtes lockeres Stroma – ermöglichte. Interessanterweise wurde die Hypothese, dass eine besonders starke Stromareaktion mit einem konsekutiv dichten Stroma mit einer Verschlechterung der Prognose korreliert, nicht bestätigt. Im Gegenteil hatten Patienten mit einem dichten Stroma, insbesondere in der Beobachtungsgruppe ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zu Patienten mit einem mäßig dichten oder lockeren Stroma. Dessen möglicherweise partiell protektive Funktionen werden auch durch aktuellere Forschungsergebnisse bestätigt [55].

$\alpha$ -Smooth muscle actin expression and desmoplastic stromal reaction in pancreatic cancer: results from the CONKO-001 study.

Sinn M, Denkert C, Strieler JK, Pelzer U, Stieler JM, Bahra M, Lohneis P, Dörken B, Oettle H, Riess H, Sinn BV.

Br J Cancer. 2014 Nov 11;111(10):1917-23.

<http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.495>.

Epub 2014 Oct 14. PubMed PMID: 25314063; PubMed Central PMCID: PMC4229636.

7 Seiten

$\alpha$ -Smooth muscle actin expression and desmoplastic stromal reaction in pancreatic cancer: results from the CONKO-001 study.

Sinn M, Denkert C, Strieler JK, Pelzer U, Stieler JM, Bahra M, Lohneis P, Dörken B, Oettle H, Riess H, Sinn BV.

Br J Cancer. 2014 Nov 11;111(10):1917-23.

<http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.495>.

Epub 2014 Oct 14. PubMed PMID: 25314063; PubMed Central PMCID: PMC4229636.

$\alpha$ -Smooth muscle actin expression and desmoplastic stromal reaction in pancreatic cancer: results from the CONKO-001 study.

Sinn M, Denkert C, Striefler JK, Pelzer U, Stieler JM, Bahra M, Lohneis P, Dörken B, Oettle H, Riess H, Sinn BV.

Br J Cancer. 2014 Nov 11;111(10):1917-23.

<http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.495>.

Epub 2014 Oct 14. PubMed PMID: 25314063; PubMed Central PMCID: PMC4229636.

$\alpha$ -Smooth muscle actin expression and desmoplastic stromal reaction in pancreatic cancer: results from the CONKO-001 study.

Sinn M, Denkert C, Strieler JK, Pelzer U, Stieler JM, Bahra M, Lohneis P, Dörken B, Oettle H, Riess H, Sinn BV.

Br J Cancer. 2014 Nov 11;111(10):1917-23.

<http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.495>.

Epub 2014 Oct 14. PubMed PMID: 25314063; PubMed Central PMCID: PMC4229636.

$\alpha$ -Smooth muscle actin expression and desmoplastic stromal reaction in pancreatic cancer: results from the CONKO-001 study.

Sinn M, Denkert C, Striefler JK, Pelzer U, Stieler JM, Bahra M, Lohneis P, Dörken B, Oettle H, Riess H, Sinn BV.

Br J Cancer. 2014 Nov 11;111(10):1917-23.

<http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.495>.

Epub 2014 Oct 14. PubMed PMID: 25314063; PubMed Central PMCID: PMC4229636.

$\alpha$ -Smooth muscle actin expression and desmoplastic stromal reaction in pancreatic cancer: results from the CONKO-001 study.

Sinn M, Denkert C, Strieler JK, Pelzer U, Stieler JM, Bahra M, Lohneis P, Dörken B, Oettle H, Riess H, Sinn BV.

Br J Cancer. 2014 Nov 11;111(10):1917-23.

<http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.495>.

Epub 2014 Oct 14. PubMed PMID: 25314063; PubMed Central PMCID: PMC4229636.



$\alpha$ -Smooth muscle actin expression and desmoplastic stromal reaction in pancreatic cancer: results from the CONKO-001 study.

Sinn M, Denkert C, Strieler JK, Pelzer U, Stieler JM, Bahra M, Lohneis P, Dörken B, Oettle H, Riess H, Sinn BV.

Br J Cancer. 2014 Nov 11;111(10):1917-23.

<http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.495>.

Epub 2014 Oct 14. PubMed PMID: 25314063; PubMed Central PMCID: PMC4229636.

## **2.4 Human equilibrative nucleoside transporter 1 expression analysed by the clone SP 120 rabbit antibody is not predictive in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant gemcitabine: results from the CONKO-001 trial.**

Der *human equilibrative nucleoside transporter 1* (hENT1) ist ein transmembranöses Glykoprotein, welches im Plasma und in der Mitochondrienmembran zu finden ist. Es ermöglicht die Aufnahme von Nucleosiden und Nucleosid-Analoga aus der Umgebung. Mit Hilfe dieses Transporters werden unter anderem auch Chemotherapeutika wie das Nucleosidanalogen Gemcitabin in die Zelle aufgenommen [56]. Gemcitabin nimmt sowohl in der adjuvanten Behandlung als auch in der inoperablen Karzinome (als Kombinationspartner oder in der Monotherapie) in der aktuellen Therapie des Pankreaskarzinoms eine zentrale Rolle ein. Allerdings gibt es in den letzten Jahren erfreulicherweise ein sich erweiterndes Spektrum an Alternativen, so dass ein prädiktiver Marker, der eine Wirksamkeit von, aber auch eine Resistenz auf Gemcitabin vorhersagen könnte, für konkrete Therapieentscheidungen besonders relevant wäre [57].

Etlliche Untersuchungen konnten bereits einen Zusammenhang zwischen einer vermehrten hENT1-Expression und einer besseren Wirksamkeit von Gemcitabin nachweisen [44]. Die immunhistochemischen Untersuchungen wurden alle an Tumorgewebeproben von potentiell kurativ resektablen Pankreaskarzinomen vor adjuvanter Therapie mit dem monoklonalen Maus-Antikörper 10D7G2 durchgeführt, der bisher nicht allgemein verfügbar ist [58] [59] [60] [61]. Weiterer Schwachpunkt dieser Vordaten waren die retrospektiv untersuchten Patientenkollektive sowie die Verwendung unterschiedlicher Scoringsysteme. Untersuchungen an Tumorgewebeproben bei metastasierten Patienten mit einem anderen hENT1-Antikörper, nämlich dem monoklonalen Kaninchen-AK SP120 konnten keine Unterschiede im Überleben für die Gemcitabin-behandelten Patienten in Abhängigkeit von der hENT1-Expression nachweisen [62] [57].

Die Analyse der Tumorgewebeproben der CONKO-001 konnte erneut keine prädiktive Aussagekraft von hENT1 mittels dem SP120-AK aufzeigen. Hierbei stellt die CONKO-001 prinzipiell eine ideale Grundlage dar, um die Aussagekraft der hENT1-Messung mit dem SP120 Antikörper weiter zu hinterfragen, da sie den direkten Vergleich zwischen einer Gemcitabin behandelten und einer unbehandelten Gruppe erlaubt.

Diese Daten unterstreichen die Notwendigkeit, auch beim Pankreaskarzinom über standardisierte Biomarker zu diskutieren und wenn möglich, eine internationale Konsensus-Findung anzustoßen. Die Publikation diene bereits als Grundlage, um mit den Kollegen der ESPAC (european study group for pancreatic cancer), Kontakt aufzunehmen, um ein gemeinsames hENT1-Projekt in die Wege zu leiten.

Human equilibrative nucleoside transporter 1 expression analysed by the clone SP 120 rabbit antibody is not predictive in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant gemcitabine: results from the CONKO-001 trial.

Sinn M, Riess H, Sinn BV, Stieler JM, Pelzer U, Striefler JK, Oettle H, Bahra M, Denkert C, Bläker H, Lohneis P.

Eur J Cancer. 2015 Jun 3. pii: S0959-8049(15)00391-3.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.005>.

[Epub ahead of print] PubMed PMID: 26049689.

9 Seiten

Human equilibrative nucleoside transporter 1 expression analysed by the clone SP 120 rabbit antibody is not predictive in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant gemcitabine: results from the CONKO-001 trial.

Sinn M, Riess H, Sinn BV, Stieler JM, Pelzer U, Striefler JK, Oettle H, Bahra M, Denkert C, Bläker H, Lohneis P.

Eur J Cancer. 2015 Jun 3. pii: S0959-8049(15)00391-3.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.005>.

[Epub ahead of print] PubMed PMID: 26049689.

Human equilibrative nucleoside transporter 1 expression analysed by the clone SP 120 rabbit antibody is not predictive in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant gemcitabine: results from the CONKO-001 trial.

Sinn M, Riess H, Sinn BV, Stieler JM, Pelzer U, Striefler JK, Oettle H, Bahra M, Denkert C, Bläker H, Lohneis P.

Eur J Cancer. 2015 Jun 3. pii: S0959-8049(15)00391-3.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.005>.

[Epub ahead of print] PubMed PMID: 26049689.

Human equilibrative nucleoside transporter 1 expression analysed by the clone SP 120 rabbit antibody is not predictive in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant gemcitabine: results from the CONKO-001 trial.

Sinn M, Riess H, Sinn BV, Stieler JM, Pelzer U, Striefler JK, Oettle H, Bahra M, Denkert C, Bläker H, Lohneis P.

Eur J Cancer. 2015 Jun 3. pii: S0959-8049(15)00391-3.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.005>.

[Epub ahead of print] PubMed PMID: 26049689.

Human equilibrative nucleoside transporter 1 expression analysed by the clone SP 120 rabbit antibody is not predictive in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant gemcitabine: results from the CONKO-001 trial.

Sinn M, Riess H, Sinn BV, Stieler JM, Pelzer U, Striefler JK, Oettle H, Bahra M, Denkert C, Bläker H, Lohneis P.

Eur J Cancer. 2015 Jun 3. pii: S0959-8049(15)00391-3.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.005>.

[Epub ahead of print] PubMed PMID: 26049689.



Human equilibrative nucleoside transporter 1 expression analysed by the clone SP 120 rabbit antibody is not predictive in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant gemcitabine: results from the CONKO-001 trial.

Sinn M, Riess H, Sinn BV, Stieler JM, Pelzer U, Striefler JK, Oettle H, Bahra M, Denkert C, Bläker H, Lohneis P.

Eur J Cancer. 2015 Jun 3. pii: S0959-8049(15)00391-3.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.005>.

[Epub ahead of print] PubMed PMID: 26049689.

Human equilibrative nucleoside transporter 1 expression analysed by the clone SP 120 rabbit antibody is not predictive in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant gemcitabine: results from the CONKO-001 trial.

Sinn M, Riess H, Sinn BV, Stieler JM, Pelzer U, Striefler JK, Oettle H, Bahra M, Denkert C, Bläker H, Lohneis P.

Eur J Cancer. 2015 Jun 3. pii: S0959-8049(15)00391-3.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.005>.

[Epub ahead of print] PubMed PMID: 26049689.

Human equilibrative nucleoside transporter 1 expression analysed by the clone SP 120 rabbit antibody is not predictive in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant gemcitabine: results from the CONKO-001 trial.

Sinn M, Riess H, Sinn BV, Stieler JM, Pelzer U, Striefler JK, Oettle H, Bahra M, Denkert C, Bläker H, Lohneis P.

Eur J Cancer. 2015 Jun 3. pii: S0959-8049(15)00391-3.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.005>.

[Epub ahead of print] PubMed PMID: 26049689.

Human equilibrative nucleoside transporter 1 expression analysed by the clone SP 120 rabbit antibody is not predictive in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant gemcitabine: results from the CONKO-001 trial.

Sinn M, Riess H, Sinn BV, Stieler JM, Pelzer U, Striefler JK, Oettle H, Bahra M, Denkert C, Bläker H, Lohneis P.

Eur J Cancer. 2015 Jun 3. pii: S0959-8049(15)00391-3.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.005>.

[Epub ahead of print] PubMed PMID: 26049689.

## **2.5 Intensity-modulated and image-guided radiotherapy in patients with locally advanced inoperable pancreatic cancer after preradiation chemotherapy.**

Aufgrund der vielfach enttäuschenden Daten für eine Radiotherapie aus validierenden randomisierten Phase III Studien wurde das vielversprechende und sinnvolle Konzept einer Induktionschemotherapie entwickelt [63]. Hierbei werden nur die Patienten für eine Strahlentherapie vorgesehen, die nach einer initialen Chemotherapie von ca. 3 Monaten keinen systemischen Progress der Tumorerkrankung aufwiesen und damit aufgrund des klinischen Verlaufs als Patienten mit einem niedrigen Metastasierungspotential identifiziert werden konnten.

Leider konnte sich dieses Konzept einer Induktionschemotherapie im Rahmen einer großen randomisierten Phase III Studie an 442 primär eingeschlossenen und 269 randomisierten Patienten nicht bestätigen. In der Lap 07 Studie wurde nach 4 Zyklen einer Induktionschemotherapie mit Gemcitabin ± Erlotinib und mindestens stabiler Erkrankung entweder zur Fortführung der Chemotherapie oder zu einer Radiochemotherapie mit Capecitabin randomisiert. Hierbei führte die Durchführung der Radiochemotherapie zu keiner Verbesserung des Gesamtüberlebens [64]. Eine Folge-Auswertung konnte lediglich eine Verlängerung der therapiefreien Zeit für die Patienten, die eine Bestrahlung erhalten hatten, im Vergleich zu denjenigen, die mit Chemotherapie behandelt wurden, zeigen [22].

In der Originalarbeit 2.5. wird zunächst deutlich, welche geringe Bedeutung in der klinischen Routine die Strahlentherapie in den letzten Jahren in der Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom innehatte. So wurden in den Jahren zwischen 2004 und 2013 nur 22 Patienten retrospektiv identifiziert, bei denen eine Radiatio alleine oder in Kombination mit Chemotherapie durchgeführt worden war. Alle Patienten hatten eine Induktionschemotherapie erhalten und keinen Anhalt für das Vorliegen einer Fernmetastasierung oder zeigten ein isoliertes Lokalrezidiv nach Operation. Hierbei lagen die Dauer und die Art der jeweiligen Chemotherapie im Ermessen der behandelnden Ärzte.

Als interessantes, wenn auch aufgrund der kleinen Patientenzahl und retrospektiven Analyse nur eingeschränkt zu verwertendes Ergebnis zeigte sich, dass diejenigen Patienten von einer Strahlentherapie profitierten, bei denen die initiale Chemotherapie mehr als 9 Monate durchgeführt worden war. Auch hatten die Patienten ein

signifikant verbessertes Überleben, die mittels moderner Präzisionsbestrahlungstechniken wie der image-guided radiotherapy (IGRT) und der intensity-modulated radiotherapy (IMRT) im Vergleich zur konventionellen 3-D konformalen Bestrahlung behandelt wurden.

Intensity-modulated and image-guided radiotherapy in patients with locally advanced inoperable pancreatic cancer after preradiation chemotherapy.

Sinn M, Ganeshan R, Graf R, Pelzer U, Stieler JM, Striefler JK, Bahra M, Wust P, Riess H.

ScientificWorldJournal. 2014;2014:452089.

<http://dx.doi.org/10.1155/2014/452089>.

Epub 2014 Oct 20. PubMed PMID: 25401140; PubMed Central PMCID: PMC4221866.

8 Seiten

Intensity-modulated and image-guided radiotherapy in patients with locally advanced inoperable pancreatic cancer after preradiation chemotherapy.

Sinn M, Ganeshan R, Graf R, Pelzer U, Stieler JM, Striefler JK, Bahra M, Wust P, Riess H.

ScientificWorldJournal. 2014;2014:452089.

<http://dx.doi.org/10.1155/2014/452089>.

Epub 2014 Oct 20. PubMed PMID: 25401140; PubMed Central PMCID: PMC4221866.



Intensity-modulated and image-guided radiotherapy in patients with locally advanced inoperable pancreatic cancer after preradiation chemotherapy.

Sinn M, Ganeshan R, Graf R, Pelzer U, Stieler JM, Striefler JK, Bahra M, Wust P, Riess H.

ScientificWorldJournal. 2014;2014:452089.

<http://dx.doi.org/10.1155/2014/452089>.

Epub 2014 Oct 20. PubMed PMID: 25401140; PubMed Central PMCID: PMC4221866.

Intensity-modulated and image-guided radiotherapy in patients with locally advanced inoperable pancreatic cancer after preradiation chemotherapy.

Sinn M, Ganeshan R, Graf R, Pelzer U, Stieler JM, Striefler JK, Bahra M, Wust P, Riess H.

ScientificWorldJournal. 2014;2014:452089.

<http://dx.doi.org/10.1155/2014/452089>.

Epub 2014 Oct 20. PubMed PMID: 25401140; PubMed Central PMCID: PMC4221866.

Intensity-modulated and image-guided radiotherapy in patients with locally advanced inoperable pancreatic cancer after preradiation chemotherapy.

Sinn M, Ganeshan R, Graf R, Pelzer U, Stieler JM, Striefler JK, Bahra M, Wust P, Riess H.

ScientificWorldJournal. 2014;2014:452089.

<http://dx.doi.org/10.1155/2014/452089>.

Epub 2014 Oct 20. PubMed PMID: 25401140; PubMed Central PMCID: PMC4221866.

Intensity-modulated and image-guided radiotherapy in patients with locally advanced inoperable pancreatic cancer after preradiation chemotherapy.

Sinn M, Ganeshan R, Graf R, Pelzer U, Stieler JM, Striefler JK, Bahra M, Wust P, Riess H.

ScientificWorldJournal. 2014;2014:452089.

<http://dx.doi.org/10.1155/2014/452089>.

Epub 2014 Oct 20. PubMed PMID: 25401140; PubMed Central PMCID: PMC4221866.

Intensity-modulated and image-guided radiotherapy in patients with locally advanced inoperable pancreatic cancer after preradiation chemotherapy.

Sinn M, Ganeshan R, Graf R, Pelzer U, Stieler JM, Striefler JK, Bahra M, Wust P, Riess H.

ScientificWorldJournal. 2014;2014:452089.

<http://dx.doi.org/10.1155/2014/452089>.

Epub 2014 Oct 20. PubMed PMID: 25401140; PubMed Central PMCID: PMC4221866.

Intensity-modulated and image-guided radiotherapy in patients with locally advanced inoperable pancreatic cancer after preradiation chemotherapy.

Sinn M, Ganeshan R, Graf R, Pelzer U, Stieler JM, Striefler JK, Bahra M, Wust P, Riess H.

ScientificWorldJournal. 2014;2014:452089.

<http://dx.doi.org/10.1155/2014/452089>.

Epub 2014 Oct 20. PubMed PMID: 25401140; PubMed Central PMCID: PMC4221866.

## **2.6 Second-line treatment in pancreatic cancer patients: who profits? – Results from the CONKO-study group**

Obwohl im klinischen Alltag ca. 50% aller Patienten mit einem Pankreaskarzinom eine Zweitlinien- (Second-line) Therapie erhalten [65], existieren wenige evidenzbasierte Daten für deren Nutzen. Die CONKO-003 Studie bleibt die einzige randomisierte Phase III Studie zu dieser Fragestellung [28].

Mehr als 500 Patienten mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom wurden in der onkologischen Ambulanz der Charité – Universitätsmedizin Berlin seit 1997 mit einer palliativen Chemotherapie behandelt. Von diesen erhielten 280 (54%) eine Zweitlinientherapie. Dieses Patientenkollektiv wurde eingehend in Bezug auf seine typischen Charakteristika aber auch das second-line spezifische Überleben analysiert. Patienten, die eine Second-line Therapie erhielten, waren zu einem höheren Prozentsatz mit einem kurativen Ansatz wegen des Pankreaskarzinoms operiert worden. Im Rezidiv hatten sie einen besseren Allgemeinzustand zu Beginn der Erstlinientherapie, die auch länger durchgeführt werden konnte.

Die in der multivariaten Analyse signifikanten Werte, nämlich Karnofsky Performance Status vor Beginn der Second-line Therapie, CA 19-9 vor Beginn der Second-line Therapie und Dauer der Firstline-Therapie wurden als Ausgangspunkt für die Berechnung eines Second-line Scores in das Punktesystem des Scores aufgenommen. Anhand der klinischen Kohorte ließen sich zuverlässig 3 Prognosegruppen mit einem signifikanten Unterschied im second-line spezifischen Überleben identifizieren: eine „gute“ mit einem medianen second-line spezifischen Gesamtüberleben von 9,3 Monaten, eine „intermediäre“ mit 7,1 Monaten und eine „schlechte“ mit 3,8 Monaten ( $p < 0.001$ ). In einem 2. Schritt wurde der Score in dem unabhängigen Patientenkollektiv der CONKO-003 Studie validiert und bestätigte die Trennschärfe der 3 vorgegebenen Gruppen. Interessanterweise hatten Art und Zusammensetzung der Second-line Therapie in der klinischen Kohorte keinen Einfluss auf das second-line spezifische Überleben. Dies lässt den Score als ein mögliches Instrument im klinischen Alltag besonders interessant erscheinen, um ihn auch nach der aktuell veränderten First-line Standardtherapie für realistische Einschätzungen zur Wirksamkeit und Sinnhaftigkeit einer Second-line Therapie nach Versagen der First-line Therapie anwenden zu können.

Second-line treatment in pancreatic cancer patients: who profits? – Results from the CONKO-study group

Sinn M, Dälken L, Striefler JK, Bischoff S, Schweitzer N, Pelzer U, Dörken B, Riess H, Stieler JM

Pancreas. 2016 Apr;45(4):601-5.

<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0000000000000533>.

5 Seiten



Second-line treatment in pancreatic cancer patients: who profits? – Results from the CONKO-study group

Sinn M, Dälken L, Striefler JK, Bischoff S, Schweitzer N, Pelzer U, Dörken B, Riess H, Stieler JM

Pancreas. 2016 Apr;45(4):601-5.

<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0000000000000533>.

Second-line treatment in pancreatic cancer patients: who profits? – Results from the CONKO-study group

Sinn M, Dälken L, Striefler JK, Bischoff S, Schweitzer N, Pelzer U, Dörken B, Riess H, Stieler JM

Pancreas. 2016 Apr;45(4):601-5.

<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0000000000000533>.

Second-line treatment in pancreatic cancer patients: who profits? – Results from the CONKO-study group

Sinn M, Dälken L, Striefler JK, Bischoff S, Schweitzer N, Pelzer U, Dörken B, Riess H, Stieler JM

Pancreas. 2016 Apr;45(4):601-5.

<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0000000000000533>.

Second-line treatment in pancreatic cancer patients: who profits? – Results from the CONKO-study group

Sinn M, Dälken L, Striefler JK, Bischoff S, Schweitzer N, Pelzer U, Dörken B, Riess H, Stieler JM

Pancreas. 2016 Apr;45(4):601-5.

<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0000000000000533>.

### 3 Diskussion

Die Therapie des Pankreaskarzinoms bleibt weiterhin eine Herausforderung. Neben der Entwicklung von effektiveren Substanzen und Therapieregimen ist eine Individualisierung der therapeutischen Möglichkeiten in Abhängigkeit von bestimmten Faktoren ein wichtiger Schritt für eine Optimierung der immer noch extrem schlechten Prognose der meisten Patienten [66]. Nicht nur tumorspezifische Charakteristika wie Stadium, Differenzierung und Wachstumsfraktion sowie das Vorhandensein von bestimmten prognostischen und prädiktiven Biomarkern, sondern auch patientenbezogene Faktoren wie Alter, Allgemeinzustand, Vorerkrankungen/Organfunktionen und einzunehmende Medikamente müssen in der jeweiligen Konstellation berücksichtigt werden [67].

Jenseits der klinischen Einteilung in die drei Untergruppen „resektabel – lokal fortgeschritten irresektabel – metastasiert“ bleibt beim Pankreaskarzinom eine differenziertere Stadieneinteilung zum Beispiel durch die klassischen histopathologischen Parameter der TNM-Klassifikation ohne klinische Relevanz. Auch ließen sich im Gegensatz zum Mammakarzinom (Ansprechen auf den Antikörper Trastuzumab bei HER2 positiven Tumoren) [68], Kolonkarzinom (Ansprechen auf die EGFR-Antikörper Cetuximab und Panitumumab in Abhängigkeit vom Mutationsstatus des Onkogens ras) [69] und Bronchialkarzinom (Ansprechen auf den Tyrosinkinaseinhibitor Gefitinib in Abhängigkeit vom Mutationsstatus des EGF-Rezeptors) [70] bisher keine prädiktiven Biomarker für die Anwendung im klinischen Alltag zur Voraussage eines möglichen Therapieansprechen etablieren [71].

In 70 bis 95% der duktaalen Adenokarzinome besteht eine Mutation der GTPase *kras*, wobei die Angaben in der Literatur hierzu insbesondere zwischen den resektablen (unter 50%) und den metastasierten (bis zu 100%) Stadien stark schwanken [72]. *Kras* reguliert ein breites Spektrum zellulärer Vorgänge, unter anderem durch Beeinflussung der mit EGF, Raf-1 und PI3 Kinase assoziierten Signalwege [73]. Seine Mutation gilt als zentrales Ereignis in der Karzinogenese des Pankreaskarzinoms und lässt sich schon in Vorläuferläsionen, den sogenannten intraepithelialen Neoplasien (PanIN) nachweisen [74]. Auch wird die Mutation beim Pankreaskarzinom als negativer prognostischer Faktor [75], wobei die Datenlage hierzu kontrovers bleibt [76]. Auch eigene Vorarbeiten zeigen eine schlechtere Prognose für Patienten nach Operation eines Pankreaskarzinoms mit einer *kras*-Mutation im Vergleich zu *kras*-Wildtyp

Patienten [77], die Analyse des kras-Mutationsstatus als möglicher Prognosefaktor ist für das CONKO-001 Kollektiv bereits in Arbeit.

Neben der Mutation von kras zählt zu den Charakteristika des manifesten dukta- len Adenokarzinoms des Pankreas seine große genetische Heterogenität. Pro Tumor konnten im Durchschnitt 63 Mutationen identifiziert werden [78]. Typische inaktivie- rende Mutationen von Tumorsuppressorgenen finden sich in CDKN2A, TP53 sowie SMAD4/DPC4 [5]. Zu den alterierten Mechanismen gehören die Apoptose, DNA-Re- paraturmechanismen, der G1/S-Übergang und die Neovaskularisation. Darüber hin- aus kommt es zur Beeinträchtigung embryonaler Signalwege, darunter Hedgehog so- wie Wnt und notch [6]. Die für das Pankreaskarzinom typische überschießende desmoplastische Stromareaktion sowie die daraus resultierende Hypovaskularisation und Hypoxie haben einen wesentlichen Einfluss auf die klinische Charakteristika und die besonders ausgeprägte Chemoresistenz [79].

Besonders faszinierend in der Therapie des Pankreaskarzinoms bleibt die mög- licherweise mit diesen Phänomenen korrelierte Tatsache, dass zielgerichtete – einen spezifischen Signalweg inhibierende – Substanzen bisher zu keinen nennenswerten Weiterentwicklungen im Sinne einer Prognoseverbesserung führen konnten. So wur- den in den letzten 10 bis 15 Jahren zahlreiche Studien mit sogenannten „targeted (zielgerichteten) therapies“ durchgeführt, die trotz zunächst vielversprechender Er- gebnisse in präklinischen, aber auch frühen klinischen Phase I und II Studien letzt- endlich in randomisierten Phase III Studien in der Kombination mit Gemcitabin ge- genüber der Standard-Monotherapie zu keinem Überlebensvorteil führten [80] [67]. Das gilt unter anderem für eine Inhibition zahlreicher Wachstumsfaktoren und der von ihnen abhängigen Tyrosinkinase wie zum Beispiel den vascular endothelial growth factor (VEGF-Inhibition mit Axitinib) [12], endothelial growth factor (EGF-Inhi- bition mit Cetuximab) [81], insulin-like growth-factor (IGF-Inhibition mit Ganitumab) [82]. Auch die Inhibition der downstream von kras aktivierten Kinasen wie zum Bei- spiel MEK erbrachte bisher keinen relevanten Durchbruch [14]. Die aufgrund der ho- hen Rate von kras-Mutationen besonders vielversprechend erscheinende direkte Hemmung von ras spielt ebenfalls bisher in der konkreten klinischen Anwendung beim Pankreaskarzinom keine oder nur eine untergeordnete Rolle [83] [84].

Die tatsächlich vorhandenen Verbesserungen der letzten Jahre in der Therapie des Pankreaskarzinoms beruhen bisher auf dem Einsatz von im Wesentlichen klas- sisch zytostatisch wirkenden Substanzen [80]. Die routinemäßige Durchführung einer

intensiven 4er Chemotherapie-Kombination wie mit FOLFIRINOX schien bis zur Publikation der Daten der französischen ACCORD Studie schwer vorstellbar, ist aber in den letzten Jahren routinemäßiger Bestandteil der klinischen Realität geworden. Ebenso wenig hätte man die spezielle Wirksamkeit des durch die Albuminbindung strukturell veränderten Spindelgifts Paclitaxel voraussagen können. Hierbei beruht der klinische Fortschritt weniger auf der weiterhin nur moderaten Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens bei akzeptablem Toxizitätsprofil, sondern insbesondere auf der aus dem klinischen Alltag zu bestätigenden Wirksamkeit durch ein echtes Ansprechen der Tumore bei Remissionsraten um die 30% [19] [20]. Möglicherweise sind es gerade die allgemeineren Wirkprinzipien und das breitere zytostatische und nicht nur auf einen Signalweg fokussierte Wirkungsspektrum, die für diesen therapeutischen Fortschritt verantwortlich sind. Auch wenn Chirurgen seit vielen Jahren das Tumorgewebe beim Pankreaskarzinom als besonders derb beschreiben [85], ist die Relevanz der diesem Phänomen zugrundeliegenden peritumoralen Stromareaktion erst durch die positiven Daten zu nab-Paclitaxel zunehmend in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt [86]. Die stromadepletierende Wirkung von nab-Paclitaxel wurde in präklinischen Untersuchungen, die parallel zur Dosisfindungsstudie von nab-Paclitaxel in der Kombination mit Gemcitabin veröffentlicht wurden, überzeugend dokumentiert [47]. Interessanterweise lässt sich die Wirkung der Kombination im Mausmodell nicht nur mikroskopisch durch einen Rückgang des peritumoralen Stromas nachweisen, sondern insbesondere in der Kombination mit Gemcitabin zeigen. So führt die Verabreichung der beiden Substanzen im Vergleich zu einer Gemcitabin Monotherapie nicht nur zu einer erhöhten intrazellulären Konzentration von nab-Paclitaxel [87], sondern auch von Gemcitabin, dessen Aufnahme und Wirksamkeit durch die gleichzeitige Gabe von nab-Paclitaxel offensichtlich ideal gefördert wird [47]. Im klinischen Teil der gleichen Publikation wurde gezeigt, dass die Patienten mit einer hohen Expression des auch als Osteonectin bekannten, extrazellulären Matrixprotein SPARC besonders von einer Therapie mit Gemcitabin plus nab-Paclitaxel profitieren: das Vorhandensein von SPARC scheint direkte Auswirkungen auf die therapeutische Wirksamkeit von Albumin-gebundenem (nab-) Paclitaxel [47] und Gemcitabin [45] zu haben. Die postoperative Wirksamkeit von nab-Paclitaxel in der Kombination mit Gemcitabin wird in der aktuell rekrutierenden adjuvanten APACT Studie (NCT01964430) beim Pankreaskarzinom untersucht.

Leider konnte der prädiktive Wert von SPARC bei Patienten mit metastasierten Pankreaskarzinomen in der retrospektiven Analyse von SPARC an den Tumorgewebeproben der Phase III Zulassungsstudie MPACT für nab-Paclitaxel in Kombination mit Gemcitabin bisher nicht bestätigt werden bei allerdings deutlichen methodischen Mängeln [88]. So konnte nur von 256 der 861 Patienten (=30%) überhaupt Tumorgewebe analysiert werden, das zu 11% aus dem Primärtumor und zu 71% aus Metastasen stammte. Bei ca. 17% der Fälle war eine definitive Zuordnung des Gewebes nicht möglich. Auch wurde die Analyse von SPARC mit einem anderen Antikörper und Scoringverfahren durchgeführt als in der Phase I/II Studie, auf der die MPACT Studie aufbaut [47] [88].

Die Diskussion und letztendlich weiterhin offene Datenlage um SPARC als potentiellen Biomarker beim Pankreaskarzinom steht exemplarisch für den aktuellen Stand der Forschung. Die aus retrospektiven Auswertungen oder kleinen Kollektiven generierten Hypothesen in Bezug auf die Aussagekraft bestimmter Biomarker halten einer Überprüfung in größeren prospektiven Untersuchungen bisher nicht stand. Auch lassen sich Aussagen aus Analysen zur adjuvanten Situation, die in der Regel aus operativ gewonnenen Tumorgewebeproben stammen und dadurch in suffizienter Qualität zur Verfügung stehen, nicht ohne weiteres auf metastasierte Erkrankungen übertragen. Eine quantitativ und qualitativ ausreichende Gewebegewinnung zur histologischen Sicherung ist bei metastasierten und lokal fortgeschrittenen Erkrankungen deutlich schwieriger und damit für weitere Aufarbeitungen und systematische Interpretationen häufig problematisch und unzureichend [89].

### *3.1 Biomarker in der CONKO-001: Originalarbeiten 2.1 bis 2.4*

Die Tumorgewebeproben aus der CONKO-001 stehen als exzellenter Ausgangspunkt für translationale Forschungsprojekte zur Verfügung, insbesondere auch zur Konkretisierung bzw. weiteren Validierung von potentiell klinisch relevanten Biomarkern. Wie bereits einleitend beschrieben, wurde in dieser prospektiven, randomisierten Phase III Studie gezeigt, dass eine adjuvante Therapie mit Gemcitabin bei resektablen Pankreaskarzinomen gegenüber der alleinigen Nachbeobachtung nicht nur zu einer Verbesserung des rezidivfreien Überlebens führt, sondern insbesondere auch das 5-Jahres-Überleben als validen Surrogatparameter für die Kurationsrate von 10% auf 21% verdoppeln kann [24]. Die klinischen Daten stehen aus prospektiver



Dokumentation zur Verfügung mit einem Follow Up von mittlerweile mehr als 10 Jahren, die Beobachtungsgruppe erlaubt die Analyse des postoperativen Spontanverlaufs bis zum Rezidiv oder einer möglichen Heilung.

Erster Schritt, um diese Gewebeproben als sinnvolle Grundlage für weitere systematische Untersuchungen zur der Bestätigung/Validierung potentiell relevanter Biomarker zu verwenden – wie dann in den Originalarbeiten 2.2. bis 2.4 erfolgt – war die Originalarbeit 2.1. In dieser wurde durch die Referenzbegutachtung der primären histologischen Präparate die Diagnose „Adenokarzinom“ in 97% der vorhandenen Tumorgewebeproben der Langzeitüberleber bestätigt. Die Arbeit konnte damit erstmalig die Tatsache bestätigen, dass Langzeitüberleben beim Pankreaskarzinom tatsächlich möglich ist. Zweiter wichtiger Aspekt der Auswertung war die Vorbereitung und definitive Einordnung aller Gewebeproben als „Adenokarzinome des Pankreas“ für die nachfolgenden immunhistochemischen Originalarbeiten 2.2 bis 2.4.

Die Originalarbeit 2.2. analysierte an dem Tumorgewebekollektiv der CONKO-001 die Rolle von SPARC und zeigte hierbei für die adjuvant mit Gemcitabin behandelten Patienten eine signifikante Verschlechterung des Überlebens bei einer hohen zytoplasmatischen und stromalen SPARC-Expression. Dieser Effekt wurde für die Patienten im Beobachtungsarm nicht gezeigt, so dass eine hohe SPARC Expression als ein negativer prädiktiver Faktor für eine adjuvante Therapie mit Gemcitabin und möglicherweise eine Chemotherapie im Allgemeinen interpretiert werden kann. Wie bereits erwähnt, ist die aktuelle Datenlage zu SPARC weiterhin uneinheitlich. Eine definitive Festlegung, inwieweit SPARC als prädiktiver Marker für eine Therapie mit nab-Paclitaxel und/oder Gemcitabin und/oder für eine Chemotherapie im Allgemeinen routinemäßig verwendet werden kann, bleibt abzuwarten. Weitere Informationen können zukünftig von den aktuell rekrutierenden Studien NEONAX (neoadjuvant, NCT02047513), APACT (adjuvant, NCT01964430) und NEOLAP (lokal fortgeschritten, borderline resektabel, NCT02125136) und ihren begleitenden Biomarker-Programmen erwartet werden.

Neben dem Glykoprotein SPARC gilt die sogenannte Pankreassternzelle (pancreatic stellate cell, PSC) als „cancer-associated fibroblast“ als einer der „Hauptakteure“ der peritumoralen Stromareaktion [51]. Die Interaktion zwischen Tumorzelle und Tumorstroma sowie inflammatorischen Prozessen insbesondere über den Jak/stat-Signalweg weckt gerade auch wegen der immensen Fortschritte im Bereich der onkologischen Immuntherapie besonderes Interesse [90] [86]. Die Aktivität der

Pankreassternzelle lässt sich mittels der Expression von alpha-smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) bestimmen, das in vorangegangenen Publikationen bereits als ein möglicher negativer prognostischer Faktor identifiziert werden konnte [53].

Die Originalarbeit 2.3. konnte an 162 Tumorgewebeproben der CONKO-001 die  $\alpha$ -SMA-Expression auswerten und als negativen prognostischen Faktor für die Gesamtgruppe bestätigen. Hierbei kann eine verstärkte  $\alpha$ -SMA-Expression auch als Zeichen einer vermehrten Aktivität der „cancer stem cells“ (Krebsstammzellen) in Zusammenhang mit einer gesteigerten Aktivität des Sonic Hedgehog Signalwegs (Shh) interpretiert werden, wie es auch in einem Kommentar zu der Originalarbeit 2.3. im *British Journal of Cancer* diskutiert wurde [91]. Präklinische Daten weisen darauf hin, dass das peritumorale Stroma auch protektive Aufgaben übernimmt und seine Hemmung, z.B. über den Shh-Signalweg zu einer aggressiveren Tumorausbreitung beitragen kann [92]. Dies wird auch durch die negativen Daten aus einer Phase II Studie bestätigt, in der die Kombination von Gemcitabin mit dem Shh-Inhibitor Saridegib zu einer Verschlechterung des Überlebens im Vergleich zu einer Gemcitabin Monotherapie führte [93] [91].

Zweiter Aspekt in der Originalarbeit 2.3. war eine deskriptive Analyse der Stromadichte, die erstaunlicherweise ein besonders dichtes Stroma, insbesondere in der Beobachtungsgruppe der CONKO-001, als prognostisch günstig herausarbeiten konnte. Dieses Phänomen war bereits aus Voruntersuchungen sowohl beim Pankreas- [54] als auch beim Kolonkarzinom [94] beschrieben worden und kann am ehesten als ein Versuch, die weitere Ausbreitung der Tumorzellen zu verhindern, interpretiert werden. Beim diesjährigen ASCO 2015 wurden Daten vorgestellt, die dieses Phänomen im Wesentlichen bestätigen konnten: eine digitalisierte Quantifizierung des Tumorstromas bei 72 Patienten konnte belegen, dass ein besonders dichtes Stroma für die primär resektablen Tumore einen prognostisch günstigen Einfluss auf das Überleben hatte [55].

In Zusammenschau der Originalarbeiten 2.2 und 2.3. lässt sich gut veranschaulichen, dass die peritumorale Stromareaktion ein komplexes Konstrukt darstellt, dessen Funktionen und Interaktionen noch immer nicht vollkommen verstanden und weiterhin nicht immer einfach bzw. eindeutig zu interpretieren sind [95].

Nach dem langjährigen Stillstand in der klinischen Forschung und einer Phase in der es keine sinnvolle Alternative zu einer Gemcitabin Monotherapie gab, ist mittlerweile

im klinischen Alltag die Entscheidung zwischen einer Gemcitabin (haltigen) Therapie oder einer Behandlung mit einer 5-FU (basierten) Therapie Teil der täglichen klinischen Routine (siehe hierzu auch die Abbildung 1 zu den aktuellen Therapiestandards und Algorithmen) [96] [57].

In retrospektiven Studien zur Wirkung einer Gemcitabin-Therapie nach potentiell kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms fand sich ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von hENT1 mit dem Patientenüberleben [60]. Diese Daten wurden an mehr als 600 Tumorgewebeproben der adjuvanten Studien RTOG-9704 (Gemcitabin  $\pm$  postoperative Radiochemotherapie,  $n=229$ ) [59] sowie der ESPAC-3 Studie (adjuvant Gem oder 5-FU,  $n=434$ ) [61] bestätigt, so dass hENT1 als besonders vielversprechender und klinisch relevanter prädiktiver Biomarker gilt [44]. In der Originalarbeit 2.4 wurde die hENT1 Expression in der CONKO-001 mit dem SP120 AK analysiert und dem Therapieansprechen auf die adjuvante Gabe von Gemcitabin korreliert. Durch den direkten Vergleich mit der unbehandelten Beobachtungsgruppe als Kontrolle können die Daten als methodisch besonders valide gelten. Leider konnte sich die prädiktive Aussagekraft von hENT1 im CONKO-001-Kollektiv nicht bestätigen. Trotz Anwendung verschiedener Scoringsysteme zeigte sich für die Patienten der Gemcitabin-Gruppe kein Unterschied im rezidivfreien Überleben in Abhängigkeit von der hENT1 Expression. Auch konnte die prädiktive Funktion von hENT1 bei Patienten mit metastasierten Pankreaskarzinomen nicht bestätigt werden [62] [57]. Allen Arbeiten, die keine prädiktive Funktion von hENT1 ermitteln konnten, ist gemein, dass sie statt des in den vorangegangenen Untersuchungen Maus-AK 10D7G2 den monoklonalen Kaninchen-hENT1 AK SP120 verwendeten. Leider steht aktuell nur der SP 120 Ventana® als kommerzieller Antikörper zur Verfügung. Darüber hinaus existiert kein einheitliches Scoring System zur routinemäßigen Anwendung von hENT1. Eine neuere histopathologische Arbeit konnte im direkten Vergleich zwischen den beiden AK bestätigen, dass deren Färbemuster unterschiedlich sind und nur in ca. 50% der Fälle übereinstimmen. Der Anteil der hENT1 positiven Tumore zeigte sich bei den mit dem SP120 AK gefärbten Gewebeproben deutlich geringer [97]. Schlussfolgernd aus der Originalarbeit 2.4. und der aktuellen Datenlage scheint der SP120 Ventana Antikörper für die routinemäßige Analyse von hENT1 beim Pankreaskarzinom nicht geeignet, wobei der 10D7G2 AK weiterhin nicht allgemein verfügbar ist.

Trotz ihres wichtigen Informationsgehalt in Bezug auf die Rolle von SPARC,  $\alpha$ -SMA und Stromadichte sowie hENT1 als potentielle klinisch relevante Biomarkern beim Pankreaskarzinom weisen die Originalarbeiten 2.2., 2.3. und 2.4. auch auf die weiterhin vorhandenen Mängel immunhistochemischer Untersuchungen beim Pankreaskarzinom hin.

Ein besonders problematischer Aspekt ist in diesem Zusammenhang die Qualität bzw. verlässliche Auswertbarkeit der Tumorgewebeproben insbesondere bei Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung [89]. Endosonographische Punktionen bleiben untersucherabhängig, die regelhafte Gewinnung von Stanzbiopsien ist an vielen Institutionen weiterhin kein Teil der klinischen Routine [98]. Zytologische Aspirationen sind technisch unkomplizierter, bleiben in ihrer Sensitivität aber unzureichend [99] [100]. Auch die fehlende Standardisierung der Färbef Verfahren und Auswertungen der immunhistologischen Marker machen deren Einsatz aktuell im klinischen Alltag nicht praktikabel [42].

Aktuell finden aufgrund der klinischen Relevanz von Checkpoint-Inhibitoren im Rahmen einer onkologischen Immuntherapie [101] Diskussionen um eine standardisierte Analyse von Biomarkern auch beim Bronchialkarzinom für PD-L1 (programmed death-ligand 1) statt [102]. Bei anderen Tumoren wie zum Beispiel beim Mammakarzinom [103] und Magenkarzinom [104] sind ähnliche Prozesse bereits abgeschlossen und erlauben unter anderem die standardisierte Analyse von HER2.

Für die Zukunft wünschenswert wäre eine Konsensusbildung zu Biomarker-Untersuchungen beim Pankreaskarzinom, wie sie von den Kollegen um Erkan et al. für die weitere Forschung zur Pankreassternzelle [52] bereits angestoßen wurde.

Interessante Daten zur Identifikation weiterer klinisch relevanter Biomarker stehen aus zwei aktuelleren Phase II Studien bereits zur Verfügung:

Inflammatorische Signalkaskaden, wie zum Beispiel der Jak/STAT Signalwegs [90] sind eng verknüpft mit der peritumoralen Stromareaktion und der für das Pankreaskarzinom typischen tumorassoziierten Kachexie [105]. Seit langem werden eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) und ein Albuminmangel als negative prognostische Anzeichen bei vielen Tumorerkrankungen beschrieben [106][107] und können im Rahmen des Glasgow-Prognose-Score angewendet werden [108]. In diesem Zusammenhang zeigt der Einsatz von Ruxolitinib, einem für die Therapie der

Myelofibrose zugelassenen Jak1/2 Inhibitor, in der Second-line Therapie beim Pankreaskarzinom erste vielversprechende Ergebnisse [109]. 127 Patienten wurden in eine Phase II Studie eingeschlossen und randomisiert entweder mit einer Capecitabin Monotherapie oder mit einer Kombination aus Capecitabin und Ruxolitinib behandelt. Hierbei profitierten nur die Patienten mit einem erhöhten CRP, das als routinemäßig verfügbarer Laborparameter regelhaft und unkompliziert zur Verfügung steht. Diese Ergebnisse sollen in der nachfolgenden aktuell rekrutieren Phase III Studie (NCT02117479), in die nur Patienten mit einem erhöhten CRP eingeschlossen werden dürfen, bestätigt werden.

Die für das Pankreaskarzinom typische Hypovaskularisation sowie die daraus resultierende Hypoxie und reduzierte Penetranz von Zytostatika in die Tumorzelle scheinen neben den pro-inflammatorischen Prozessen wichtiger Faktor für dessen aufgeprägte Chemoresistenz [110]. Das Glykosaminoglykan Hyaluronsäure (HA) gilt als wichtiger Bestandteil der extrazellulären Matrix und damit der peritumoralen Stromareaktion [111]. Seine Hemmung mittels rekombinanter humaner Hyaluronidase PEGPH20 soll dazu führen, dass der interstitielle häufig erhöhte Gewebedruck abnimmt und Zytostatika effektiver in die Tumorzellen aufgenommen und wirken können [112]. Im Rahmen einer Phase II Studie, in der bei 146 Patienten die Wirkung von Gemcitabin+nab-Paclitaxel mit oder ohne PEGPH20 randomisiert verglichen wurde, konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer hohen HA Expression, die PEGPH20 erhielten, ein besseres Tumoransprechen und Überleben hatten [113].

Zur weiteren Optimierung der adjuvanten Therapie bei insgesamt immer noch suboptimalen Therapieergebnissen beim potentiell resektablen Pankreaskarzinom wurden die CONKO-005 und CONKO-006 als Nachfolgestudien der CONKO-001 konzipiert und als „investigator-initiated trials“ durchgeführt. Unter Leitung der CONKO-Studien-Gruppe wurden zwischen 2008 und 2013 deutschlandweit mehr 550 Patienten von ca. 50 aktiven Studienzentren rekrutiert. In die Phase III-Studie CONKO-005 wurden insgesamt 436 Patienten nach R0-Resektion randomisiert eingeschlossen und mit Gemcitabin ± dem EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib behandelt (DRKS00000247). In die Parallelstudie CONKO-006, eine randomisierte placebokontrollierte Phase IIb-Studien wurden 122 Patienten nach R1-Resektion eingeschlossen und erhielten Gemcitabin und placebokontrolliert den Multikinaseinhibitor Sorafenib über insgesamt 12 Monate (DRKS00000242). Erste Ergebnisse, die auf dem ESMO

2014 und dem ASCO 2015 präsentiert wurden [31][32], konnten leider für die beiden Konzepte keine Verbesserung für das mediane rezidivfreie Überleben (primärer Endpunkt) oder Gesamtüberleben (sekundärer Endpunkt) nachweisen. Beide Studien stehen dennoch idealerweise für Biomarker-Studien zur Verfügung und werden durch weitere Untersuchungen eventuell Subgruppen identifizieren können, die nach potentiell kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms in Zukunft von einer ergänzenden Behandlung mit dem EGFR-Inhibitor Erlotinib oder dem Multikinaseinhibitor Sorafenib profitieren können.

Eine Übersicht über potentiell relevante Biomarker beim Pankreaskarzinom und ihre Rolle als mögliche prognostische oder prädiktive Faktoren gibt die Tabelle 2.

**Tabelle 2**

Biomarker	Rolle	Funktion	Stellenwert	Literatur
<b>hENT1</b> <i>Human nucleosid transporter 1</i>	Nucleosidtransporter	Prädiktiv für Gemcitabin	Retrospektiv, diverse Phase III adjuvant, palliativ	[61][59] [114]
<b>SPARC</b> <i>Secreted protein acidic and rich in cysteine 1</i>	Metalloprotein der extrazellulären Matrix	Prognostisch Prädiktiv für nab-Paclitaxel? Gem? Chemo i.A.?	Retrospektiv, Phase III adjuvant, palliativ	[45][88]
<b>CXCR 4</b> <i>Chemokinrezeptor 4</i>	Zytokinrezeptor	Prognostisch Aussage über Rezidivmuster	Retrospektiv, Phase II	[115]
<b>SMAD 4/DPC4</b> <i>Deleted in pancreatic cancer 4</i>	Tumorsuppressorgen	Prognostisch Aussage über Metastasierungspotential	Retrospektiv, klinische Kohorte	[116]
<b>CRP</b> <i>C-reaktives Protein</i>	Entzündungsparameter	Prognostisch Prädiktiv für JAK I/II Inhibition?	Retrospektiv, Phase II	[109]
<b>Hyaluronsäure</b>	Glykosaminoglykan, Bindegewebsbestandteil	Prädiktiv für PEGPH 20	Phase II	[113]
<b>EGFR</b> <i>Epidermal growth factor receptor</i>	Tyrosinkinase-abhängiger Wachstumsfaktorrezeptor	Eher nicht prädiktiv für EGFR-Inhibition?	Retrospektiv, Phase III	[117]

### 3.2 Rolle einer Strahlentherapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom: Originalarbeit 2.5.

Die Therapieoptionen beim lokal fortgeschrittenen inoperablen Pankreaskarzinom (ca. 30% aller Patienten bei Erstdiagnose) bleiben weiterhin beschränkt. Eine primäre Radiotherapie ist einer alleinigen Chemotherapie mit Gemcitabin nicht überlegen, aber deutlich schlechter verträglich [118]. Die Durchführung einer Bestrahlung nach einer sogenannten Induktionschemotherapie schien eine klinisch sinnvolle Weiterentwicklung, um eine potentiell toxische Bestrahlung bei der Gruppe Patienten mit rasch metastasierenden Tumoren zu vermeiden [119]. Leider zeigten Daten einer großen randomisierten Phase III Studie, die genau dieses Konzept prospektiv untersuchte, keinen Nutzen für die ergänzende Radiatio [64]. Für die retrospektive Auswertung einer an der Charité-Universitätsmedizin Berlin behandelten Patientenkohorte standen lediglich 22 Patienten im Rahmen der Originalarbeit 2.5. zur Verfügung. Trotz dieser kleinen Patientenzahl konnten zwei hilfreiche Aspekte herausgearbeitet werden: es profitierten insbesondere diejenigen Patienten, die eine längere Induktionschemotherapie (>9 Monate) mit Krankheitsstabilisierung erhalten hatten sowie diejenigen, die mittels moderner Präzisionsbestrahlungstechniken (image guided radiotherapy und intensity modulated radiotherapy) bestrahlt wurden.

Beide Aspekte – verlängerte Dauer der Induktionschemotherapie sowie Art der Strahlentherapie [120] – scheinen interessante Ansatzpunkte, um die Rolle der Radiotherapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom weiter zu konkretisieren und sollten in prospektiven Studienkonzepten validiert werden. Für die aktuell rekrutierende CONKO-007 (NCT01827553, Studienleitung Erlangen) bleibt abzuwarten, ob eine Induktionschemotherapie mit Gemcitabin oder FOLFIRINOX zu einem besserem Gesamtüberleben beitragen kann.

Darüber hinaus sind dringend konkrete Biomarker erforderlich, um diejenigen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zu identifizieren, die definitiv von einer Strahlentherapie profitieren können [121].

Smad4/Dpc4 gilt als besonders relevanter Biomarker zur Unterscheidung zwischen überwiegend lokal fortschreitenden und metastasierenden Pankreaskarzinomen [122] und ist zentraler Baustein des TGF $\beta$ - Signalwegs und für dessen wachstumshemmende Wirkung über die Hemmung des G1/S-Übergangs mitverantwortlich. Auch fand sich ein Zusammenhang einer inaktivierenden Mutation des Tumorsuppressorgens SMAD4 und einer vermehrten Metastasierung [116]. Ein aus der Mutation

resultierender Verlust der smad4-Expression scheint mit einer Verschlechterung der Prognose beim resektablen Pankreaskarzinom zu korrelieren [115], allerdings bleibt die Datenlage uneinheitlich [123][124]. Auch ließ sich im CONKO-001 Kollektiv ein Zusammenhang zwischen smad4-Expression und Überleben nicht bestätigen [125].

In einer Phase II Studie zur Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom hatten Patienten mit einem Verlust von smad4 eine höhere Metastasierungsrate im Vergleich zu den Patienten mit intaktem smad4 (72% vs 26%) [126]. Diese Hypothese wird unterstützt durch aktuelle präklinische Daten, die im Mausmodell die Kombination einer SMAD4 Mutation sowie einer vermehrten Expression von RUNX3 als massiv metastasierungsfördernd beschreiben konnten [127]. Das Antisense-Nukleotid Trabedersen führte über die Hemmung der Synthese des TGF- $\beta$ 2-Rezeptors beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zu ersten positiven therapeutischen Ergebnissen [128], so dass prinzipiell auch eine Korrelation seiner therapeutischen Wirksamkeit mit smad4 zu überprüfen wäre.

Auch eine hohe Expression des Chemokinrezeptors CXCR4 konnte bereits als prognostischer Marker nach Resektion eines Pankreaskarzinoms identifiziert werden, eine Überexpression korreliert mit einem schlechteren Gesamtüberleben und einer höheren Metastasierungsrate [115]. Das Zusammenspiel von CXCL12-CXCR4 zeigte sich in präklinischen Untersuchungen als relevant für die relative Chemoresistenz beim Pankreaskarzinom. Eine Inhibierung dieses Signalweges könnte somit die Therapieeffizienz steigern [129], was in Zelllinien für Gemcitabin [130] und im Mausmodell für die Wirksamkeit einer Immuntherapie (anti-PD-L1) bereits gezeigt wurde [131]. Klinische Erfahrungen beim Pankreaskarzinom existieren für mögliche therapeutische Wirkstoffe noch nicht, theoretisch stünde aber mit dem aus der Stammzellmobilisierung bekannten Medikament Mozobil als CXCR4-Inhibitor ein zugelassener Wirkstoff für (prä-) klinische Studien zur Verfügung (NCT02179970).

### *3.3 Stellenwert der Second-line: Originalarbeit 2.6.*

Circa 50% aller Patienten mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom erhalten eine weitere Therapie nach Progress oder Unverträglichkeit der Firstlinie-Behandlung. Die CONKO-003 bleibt die einzige Phase III Studie, die randomisiert die Wirkung einer Zweitlinientherapie untersucht hat und zeigen konnte, dass eine Therapie mit dem sogenannten OFF-Regimen (Oxaliplatin, Folinsäure, 5-FU) das Überleben im Vergleich zu „best supportive care“ oder einer Therapie mit FF (Folinsäure, 5-FU) verbessert [29] [28]. Eine bestätigende Studie fehlt leider weiterhin und aktuellere



Daten aus einer großen Metaanalyse konnten bei der Auswertung von insgesamt 34 Studien und über 1500 Patienten keinen eindeutigen Nutzen für eine Second-line Therapie belegen [65]. Komplizierend kommt hinzu, dass kaum Daten für eine weitere Behandlung nach dem Versagen der aktuellen Standard-Firstline-Therapien mit FOLFIRINOX oder Gemcitabin+nab-Paclitaxel existieren. Die Originalarbeit 2.6. konnte auf mehr als 500 Krankheitsverläufe von Patienten mit einem Pankreaskarzinom zurückgreifen, die seit 1997 an der Charité – Universitätsmedizin onkologisch betreut und behandelt wurden, von denen 280 (54%) eine Second-line Therapie erhielten. Aus den in der multivariaten Analyse für das second-line spezifische Überleben signifikanten Faktoren „Dauer der Firstline-Therapie“, „Allgemeinzustand vor Beginn der Second-line Therapie“ und „CA19-9 bei Beginn der Second-line Therapie“ wurde ein Score entwickelt, der eine Einteilung in 3 Prognosegruppen ermöglicht. Dieser Score wurde in einem weiteren Schritt an einer Subgruppe der CONKO-003 Patienten validiert und bestätigte seine Trennschärfe in die Prognosegruppen „good“, „intermediate“ und „poor“. Wünschenswert wäre eine weitere Validierung des Scores zum Beispiel anhand der Daten der MPACT oder der ACCORD Studie, in denen 47% [19] und 40% [20] aller Patienten eine Second-line Therapie erhalten haben.

Der Score erlaubt eine standardisierte Anwendung dieser für den klinischen Verlauf bereits als relevant bekannten Parameter [132][133][134]. Die erwähnten Merkmale Dauer FL, KPS und CA 19-9 können in diesem Zusammenhang als einfach zu erhebende Marker gelten, die dem behandelnden Onkologen für die Entscheidung zu einer Zweitlinientherapie regelhaft und ohne zusätzliche aufwändige Analysen zur Verfügung stehen sollten.

### *3.4 Ausblick*

In Zukunft wird es von besonderem Interesse sein, Biomarker zu identifizieren, die bei konkreten therapeutischen Fragestellungen, zu einer Entscheidungsfindung beitragen können.

Während bei vielen hämato-onkologischen Erkrankungen in den letzten Jahren spektakuläre Fortschritte durch eine Immuntherapie erzielt werden konnten [135], sind erste Ergebnisse beim Pankreaskarzinom, zum Beispiel für den CTL4-Antikörper Ipilimumab eher enttäuschend [136]. Von besonderem Interesse scheint hier die Durchführung von Studien mit Kombinationstherapien, in denen die Wirkung von

Checkpoint-Inhibitoren in Kombination mit nab-Paclitaxel untersucht wird, wie es aktuell beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom bereits in einer Phase III Studie durchgeführt wird (NCT02367781). In diesem Zusammenhang könnte dann auch die prädiktive Funktion von PD-L1 beim Pankreaskarzinom näher untersucht werden [137].

Sequenzierungsmethoden, die das gesamte oder Teile des Genoms eines Tumors in hoher Abdeckung darstellen, sind heutzutage schnell und kosteneffektiv durchführbar, so dass sich der herkömmliche Blick auf die Biologie verschiedener Tumorentitäten verändert hat. Diese Methoden haben auch zu neuen Einblicken in das Mutationsspektrum des Pankreaskarzinoms geführt [138] und vielfältige Mutationen und häufig alterierte molekulare Signalwege konnten besser charakterisiert werden. So kann nicht nur die klonale Evolution und eine Ereignis-Sequenz der Karzinomentstehung und Progression untersucht werden [139] [140], sondern auch neue – potentiell therapeutisch nutzbare molekulare Alterationen – charakterisiert werden.

Genomanalysen sind für die adjuvanten CONKO-Studien aktuell in Arbeit und sollen histopathologische und molekulare Befunde mit den postoperativen klinischen Verläufen behandelter und unbehandelter Patienten korrelieren. Daraus können durch die Einbeziehung des weiteren klinischen Verlaufs der individuellen, den Tumorproben zugeordneten Patienten neue Möglichkeiten zur prognostischen und prädiktiven Risikoevaluation entstehen [141]. Idealerweise kann die Anwendung dieser neuen Technologien der DNA-Sequenzierung in den CONKO-Studien genutzt werden, um die Bedeutung bestimmter Mutationen für histopathologische Charakteristika der Tumorproben, insbesondere aber, um den weiteren spontanen Verlauf bzw. die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie und ihre Bedeutung für das individuelle Patientenüberleben abzuschätzen. Von besonderem Interesse ist hierbei, die Validierung der Methode an paraffin-fixiertem Material, welches in der klinischen Routine regelmäßig vorhanden ist.

Aufgrund der frühen und in der Regel aggressiven Disseminierung des Pankreaskarzinoms, erscheint zusätzlich die Möglichkeit, bestimmte Biomarker und Mutationen in zirkulierenden Tumorzellen oder frei zirkulierender Tumor-DNA nachzuvollziehen, besonders faszinierend [142] [143] [144]. Diese im Blut zirkulierenden Zellen stammen entweder direkt von Primärtumor oder aus dessen Umgebungsreaktion, sie

können sich in ihren Charakteristika von denen des Primärtumors oder auch der Metastasen unterscheiden [145] und repräsentieren möglicherweise den besonders aktiven Teil einer Neoplasie. Als Verlaufsparemeter in der Nachsorge (zur frühen Identifikation eines Rezidivs oder einer Tumorpersistenz nach Resektion) oder zur Kontrolle der Wirksamkeit einer laufenden (Chemo-) Therapie scheinen sie ideal verwendbar [146].

Erste Daten liegen mittlerweile auch beim Pankreaskarzinom vor, wobei bestimmte Mutationsmuster mit dem Ansprechen auf bestimmte Substanzen korreliert werden konnten [147] oder mit dem Ansprechen auf eine Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom korrelierten [148]. Diese sogenannten „liquid biopsies“ haben den immensen Vorteil ihrer durch Blutentnahmen unproblematischen Verfügbarkeit und werden in Zukunft hoffentlich dazu beitragen können, Therapieentscheidungen – möglicherweise auch unter einer gerade laufenden Therapie – zu optimieren [149].

Für die dringend erforderliche weitere Prognoseverbesserung für Patienten mit einem Pankreaskarzinom erscheinen die folgenden Ansatzpunkte besonders relevant:

- Eine möglichst frühe Diagnosestellung: mehr als  $\frac{3}{4}$  aller Patienten mit einem Pankreaskarzinom werden in einem weit fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Aktionsbündnisse, wie sie zum Beispiel in England als „pancreatic cancer action“ ([pancreaticcanceraction.org](http://pancreaticcanceraction.org)) oder in den USA als „curePC.org“ ([www.curepc.org](http://www.curepc.org)) stattfinden, könnten auch in Deutschland dazu beitragen, Betroffene und Ärzte für die oft unspezifische Symptomatik (Gewichtsverlust, Rückenschmerzen, neu aufgetretener Diabetes mellitus, unklare abdominale Beschwerden) zu sensibilisieren.
- Eine Optimierung der diagnostischen Möglichkeiten: hierzu gehört die Identifikation von Hochrisikopatienten sowie die Durchführung von Screening-Maßnahmen, aber auch eine weitere Standardisierung der diagnostischen Verfahren. Eine 3-phasige CT-Untersuchung des Thorax und Abdomen sollte standardgemäß erfolgen [150] sowie die zeitnahe Auswertung bzw. Diagnose-sicherung vor einer möglichst baldigen und effektiven Therapieeinleitung zur Folge haben [18]. Auch in Bezug auf die Gewebeentnahme ist dringend eine

weitere Etablierung und Standardisierung von Techniken erforderlich, die zuverlässige Aussagen über Zugehörigkeit und bestimmte Eigenschaften des jeweiligen Tumors erlauben [89].

- Weiterentwicklung von Früherkennungsmaßnahmen [151]: der Nachweis zirkulierender Tumor-DNA wird zunehmend konkreter einsetzbar [144]. So wäre ein Screening auf eine *kras*-Mutation aufgrund der hohen Mutationsfrequenz beim Pankreaskarzinom denkbar. Erste vielversprechende Daten liegen für einen Urintest mittels einer Proteom-Analyse vor, der Frühstadien eines Pankreaskarzinoms identifizieren konnte und sich ebenfalls für ein Screening eignen könnte [152] [144].
- Eine Ausweitung operativer Techniken: Zentraler Aspekt der kurativ intendierten Resektion ist das Erreichen einer R0-Situation, auch wenn diese unter Umständen nur durch eine Multiviszeralresektion erreicht werden kann [153]. Hingegen konnte bisher durch eine erweiterte Lymphadenektomie keine Verbesserung der Prognose erreicht werden, sondern lediglich eine deutliche Zunahme von postoperativen Komplikationen [154]. Aktuellere Daten geben aber Anhalt für den möglichen Nutzen einer regelhaften Pfortaderresektion [155]. In Einzelfällen kann mit der sogenannten Appleby-Operation eine Resektion des Truncus coeliacus trotz Tumordinfiltration nach entsprechender angiographischer Darstellung der Gefäßsituation und ggf. Embolisation [156] erfolgen. Erste Daten zeigen gute Ergebnisse für multimodale Konzepte bei oligometastasierten Patienten, bei denen eine R0 Resektion des Primarius und unkomplizierte Metastasenresektion möglich ist [157].
- Die Anwendung von FOLFIRINOX und Gemcitabin+nab-Paclitaxel in neoadjuvanten und adjuvanten Konzepten: beide Kombinationstherapien erzielen erstmalig in der Therapie des Pankreaskarzinoms ein Ansprechen des Tumors im Sinne einer partiellen oder kompletten Remission (um die 30%). Dies eröffnet neue Perspektiven nach kurativ intendierten Operationen, aber insbesondere auch für lokal fortgeschrittene oder „borderline resektable“ Tumore [21]. Eine Verminderung der Rezidivrate bzw. Steigerung der potentiellen Resektabilität durch ein präoperatives Downsizing bzw. -staging bleibt auf absehbare

Zeit eine besonders vielversprechende therapeutische Option zur Verbesserung der Gesamtprognose. Dies wird durch aktuell rekrutierende klinische Studien zur Wirksamkeit der beiden Therapieregime in der adjuvanten und möglicherweise noch vielversprechender in der neoadjuvanten Situation untersucht (APACT Studie NCT01964430, NEONAX-Studie NCT02047513, NEOLAP-Studie NCT02125136).

- Die weitere Entwicklung von möglichst effektiven systemischen Therapien, die sowohl in der perioperativen Therapie zur Steigerung der Kurationsrate, aber auch in der palliativen medikamentösen Therapie zur Verbesserung des medianen Überlebens beitragen können [80]. Die Definition von bestimmten Therapiesequenzen und von Patienten, die von einer Second-line Therapie profitieren können.
- Die eindeutige Identifikation von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom, die von einer Strahlentherapie in Kombination mit systemischen Therapien tatsächlich profitieren können.
- „Liquid biopsies“ für die prinzipiell zirkulierenden Tumorzellen oder zirkulierende Tumor-DNA zur Verfügung stehen: eine Implementierung dieser Verfahrens in die klinische Routine als Verlaufsparemeter in der Nachsorge (zur frühen Identifikation eines Rezidivs oder einer Tumorpersistenz nach Resektion) oder zur Kontrolle der Wirksamkeit einer laufenden (Chemo-) Therapie [144]. Ihr immensen Vorteil liegt hierbei vor allem in der unproblematischen Verfügbarkeit von Blutproben [149].
- Eine weitere Individualisierung der Therapie in Abhängigkeit vom Stadium, aber auch von weiteren prognostischen und prädiktiven Faktoren, wie sie in der vorliegenden Habilitation untersucht und zusammenfassend dargestellt wurden (siehe Abb.2).

# Individualisierte Behandlung – Zukunftsmusik?

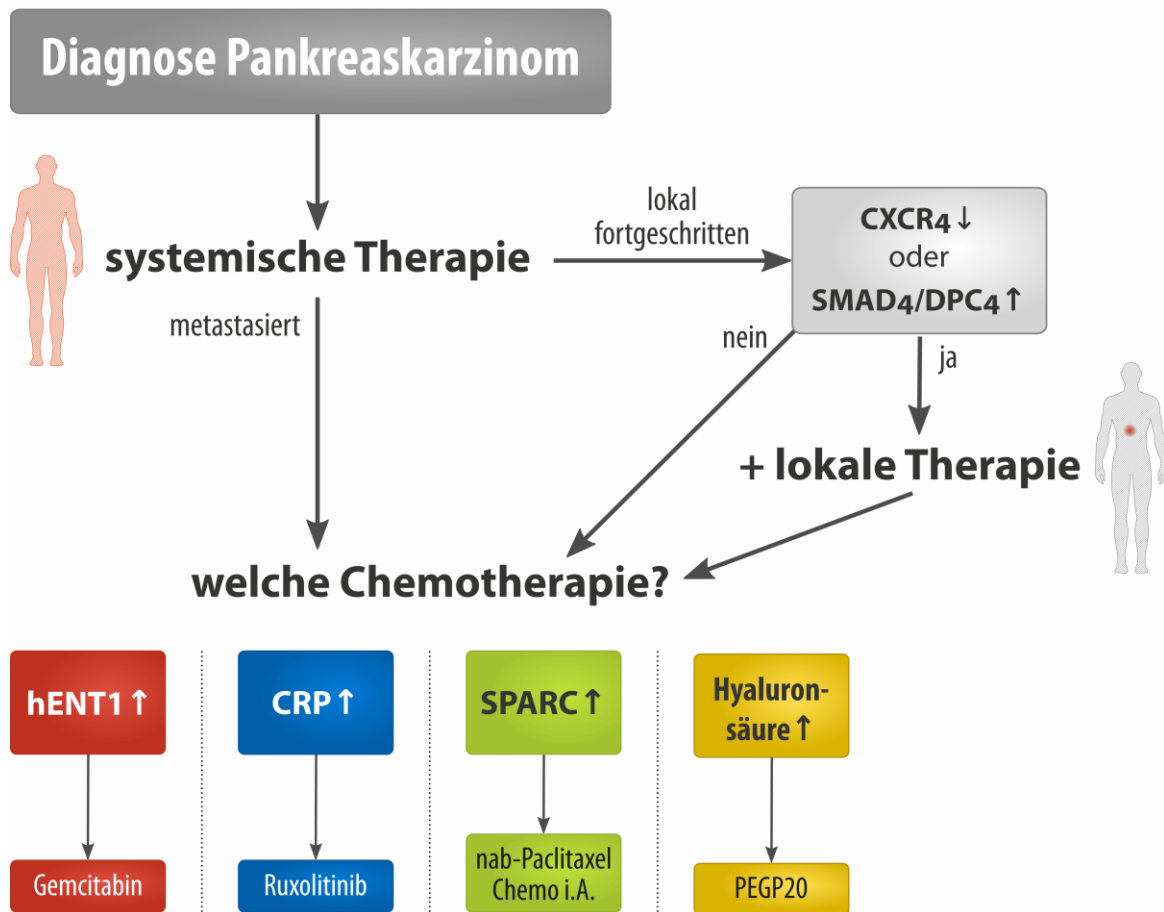


Abb. 2 Zukünftige individualisierte Therapiemöglichkeiten beim Pankreaskarzinom

Es ist ein lang gehegter Traum der Onkologie, Diagnostik und Therapie auf jeden Patienten individuell anpassen zu können. Die Erforschung von prognostischen Biomarkern bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom soll dazu beitragen, in Zukunft den Krankheitsverlauf des einzelnen Patienten besser voraussagen zu können und eventuell auch neue Zielstrukturen für innovative Therapieansätze zu identifizieren. Im Sinne einer individualisierten Therapie wäre die Etablierung prädiktiver Marker, die das Ansprechen auf bestimmte Wirkstoffe vorhersagen können, zur weiteren Verbesserung der therapeutischen Ergebnisse ein ebenso lohnendes Ziel.

## 4 Zusammenfassung

Trotz ermutigender Fortschritte in den letzten Jahren bleibt das Pankreaskarzinom eine Erkrankung mit einer extrem ungünstigen Prognose und eine der wenigen Krebserkrankungen mit einer weiterhin steigenden Mortalität.

Neben der Erforschung von aktiveren Wirkstoffen und möglichen Kombinations-therapien ist eine weitere Individualisierung der Behandlung ein wesentlicher Faktor für die dringend erforderliche Verbesserung der Überlebensraten.

Das Langzeitüberleben beim Pankreaskarzinom tatsächlich möglich ist, konnte durch die Referenzbegutachtung der Tumorgewebeproben der adjuvanten Phase III Studie CONKO-001 bestätigt werden (Originalarbeit 1), bestimmte Biomarker wurden nachfolgend untersucht. Eine hohe Expression des Metalloprotein SPARC konnte hierbei als negativer prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Gemcitabin und möglicherweise einer Chemotherapie im Allgemeinen identifiziert werden (Originalarbeit 2). Das für die Aktivität der Pankreassternzellen stehende Protein  $\alpha$ -smooth-muscle actin konnte als negativer prognostischer Faktor bestätigt werden, wobei eine dichte peritumorale Stromareaktion einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten hatte (Originalarbeit 3).

Für die Verwendung von hENT1 als potentiell prädiktiven Markers für eine Gemcitabin-Therapie konnte gezeigt werden, dass die Anwendung des monoklonalen Antikörpers SP120 zu keinen validen Aussagen führt (Originalarbeit 4).

Eine weitere Standardisierung von Färbetechniken und Auswertesystemen immunhistologischer Untersuchungen im Sinne einer allgemeinen Konsensusbildung ist vor dem routinemäßigen Einsatz bestimmter Biomarker beim Pankreaskarzinom dringend erforderlich.

Für das lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinom bleibt aufgrund der aktuellen Datenlage die Rolle einer Radiochemotherapie weiterhin unklar. Möglicherweise kann eine verlängerte Induktionstherapie (>3 Monate) sowie der Einsatz moderner Präzisionsbestrahlungstechniken in Zukunft hier zur weiteren Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten beitragen (Originalarbeit 5).

Durch die Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten für Patienten mit einer metastasierten Erkrankung wird die Frage nach der Rolle einer Second-line Therapie zunehmend relevanter. Hierbei kann mit dem einfach anzuwendenden Second-line Score eine standardisierte Einschätzung erfolgen, welche Patienten von einer Folgetherapie profitieren können (Originalarbeit 6).

## 5 Literaturangaben

1. Cascinu S, Jelic S, ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* Mai 2009;20 Suppl 4:37–40.
2. Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2009/2010. In: 9. Ausgabe, Berlin 2013.
3. Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, Rota M, Levi F, La Vecchia C, u. a. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann Oncol.* April 2015;26(4):779–86.
4. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 1. Juni 2014;74(11):2913–21.
5. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 11. September 2014;371(11):1039–49.
6. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet.* 13. August 2011;378(9791):607–20.
7. Sohal DPS, Walsh RM, Ramanathan RK, Khorana AA. Pancreatic adenocarcinoma: treating a systemic disease with systemic therapy. *J Natl Cancer Inst.* März 2014;106(3):dju011.
8. Wolff RA. Chemotherapy for pancreatic cancer: from metastatic disease to adjuvant therapy. *Cancer J.* Juni 2007;13(3):175–84.
9. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, u. a. 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.
10. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schönekeäs H, Rost A, u. a. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 20. August 2006;24(24):3946–52.



11. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, u. a. 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.* 1. Juni 2007;25(16):2212–7.
12. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, Bennouna J, Létourneau R, Okusaka T, u. a. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol.* März 2011;12(3):256–62.
13. Philip P, Benedetti J, Fenoglio-Preiser C, Zalupski M, Lenz H, O'Reilly E, u. a. Phase III study of gemcitabine [G] plus cetuximab [C] versus gemcitabine in patients [pts] with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma [PC]: SWOG S0205 study. In 2007.
14. Van Laethem J-L, Jassem J, Heinemann V, Weekes CD, Bridgewater JA, Cascinu S, u. a. Phase II study of refametinib (BAY 86-9766), an allosteric dual MEK 1/2 inhibitor, and gemcitabine in patients with unresectable, locally advanced, or metastatic pancreatic cancer. *ASCO Meeting Abstracts.* 20. Mai 2014;32(15\_suppl):4025.
15. Ko AH. Progress in the Treatment of Metastatic Pancreatic Cancer and the Search for Next Opportunities. *J Clin Oncol.* 1. Juni 2015;33(16):1779–86.
16. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, u. a. 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.* 20. Mai 2007;25(15):1960–6.
17. Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, Witt K, Clark G, Cagnoni PJ. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res.* 1. Juli 2007;13(13):3913–21.
18. Seufferlein T, Porzner M, Becker T, Budach V, Ceyhan G, Esposito I, u. a. [S3-guideline exocrine pancreatic cancer]. *Z Gastroenterol.* Dezember 2013;51(12):1395–440.
19. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, u. a. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 12. Mai 2011;364(19):1817–25.

20. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, u. a. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 31. Oktober 2013;369(18):1691–703.
21. Heestand GM, Murphy JD, Lowy AM. Approach to patients with pancreatic cancer without detectable metastases. *J Clin Oncol.* 1. Juni 2015;33(16):1770–8.
22. Huguet F, Hammel P, Vernerey D, Goldstein D, Van Laethem JL, Glimelius B, u. a. Impact of chemoradiotherapy (CRT) on local control and time without treatment in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC) included in the international phase III LAP 07 study. *ASCO Meeting Abstracts.* 20. Mai 2014;32(15\_suppl):4001.
23. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P, ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* Oktober 2012;23 Suppl 7:vii33–40.
24. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, u. a. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 17. Januar 2007;297(3):267–77.
25. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, u. a. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 8. September 2010;304(10):1073–81.
26. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, u. a. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA.* 9. Oktober 2013;310(14):1473–81.
27. Riess H, Helm A, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Moik M, Hammer C, u. a. A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of gemcitabine, 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. *ASCO Meeting Abstracts.* 6. Januar 2005;23(16\_suppl):LBA4009.
28. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, u. a. Second-Line Oxaliplatin, Folinic Acid, and Fluorouracil Versus Folinic Acid and Fluorouracil Alone for Gemcitabine-Refractory Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-003 Trial. *J Clin Oncol.* 30. Juni 2014;

29. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dörken B, u. a. 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*. Juli 2011;47(11):1676–81.
30. Pelzer U, Opitz B, Deutschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S, u. a. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol*. 20. Juni 2015;33(18):2028–34.
31. Sinn M, Liersch T, Gellert K, Messmann H, Bechstein WO, Waldschmidt D, u. a. CONKO-005: Adjuvant therapy in R0 resected pancreatic cancer patients with gemcitabine plus erlotinib versus gemcitabine for 24 weeks--A prospective randomized phase III study. *ASCO Meeting Abstracts*. 20. Mai 2015;33(15\_suppl):4007.
32. Sinn M, Liersch T, Gellert K, Riess H, Stübs P, Waldschmidt DT, u. a. Conko-006: A Randomized Double-Blinded Phase III-Study of Adjuvant Therapy with Gemcitabine + Sorafenib/Placebo for Patients with R1-Resection of Pancreatic Cancer. *Ann Oncol*. 9. Januar 2014;25(suppl 4):mdu438.18.
33. CONKO-008: Oxaliplatin (O)/folinic acid (FA)/5-fluorouracil (5-FU) (24h) in combination with lapatinib as second-line therapy in pancreatic cancer after gemcitabine failure: A phase I trial. -- Stieler et al. 30 (15): e14533 -- *ASCO Meeting Abstracts* [Internet]. [zitiert 1. September 2015]. Verfügbar unter: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15\\_suppl/e14533?sid=0daf98bc-170a-4ffe-9e63-a97cf74642a4](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/e14533?sid=0daf98bc-170a-4ffe-9e63-a97cf74642a4)
34. Neuhaus P, Oettle H, Post S, Gellert K, Ridwelski K, Schramm H, u. a. A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients with resected pancreatic cancer. *ASCO Meeting Abstracts*. 6. Januar 2005;23(16\_suppl):LBA4013.
35. Pelzer U, Kubica K, Stieler J, Schwaner I, Heil G, Görner M, u. a. A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO-003 study. In 2008.
36. Riess H, Pelzer U, Opitz B, Stauch M, Reitzig P, Hahnfeld S, u. a. A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy: Final results of the CONKO-004 trial. *ASCO Meeting Abstracts*. 20. Mai 2010;28(15\_suppl):4033.

37. Cowley MJ, Chang DK, Pajic M, Johns AL, Waddell N, Grimmond SM, u. a. Understanding pancreatic cancer genomes. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* August 2013;20(6):549–56.
38. Crane CH. Is personalization of care coming to pancreatic oncology? *Ann Surg Oncol.* Februar 2013;20(2):355–6.
39. Spratlin JL, Mulder KE. Looking to the future: biomarkers in the management of pancreatic adenocarcinoma. *Int J Mol Sci.* 2011;12(9):5895–907.
40. Saijo N. Translational study in cancer research. *Intern Med.* Oktober 2002;41(10):770–3.
41. Philip PA, Mooney M, Jaffe D, Eckhardt G, Moore M, Meropol N, u. a. Consensus report of the national cancer institute clinical trials planning meeting on pancreas cancer treatment. *J Clin Oncol.* 20. November 2009;27(33):5660–9.
42. Schacht V, Kern JS. Basics of Immunohistochemistry. *J Invest Dermatol.* März 2015;135(3):e30.
43. Jordheim LP, Dumontet C. Do hENT1 and RRM1 predict the clinical benefit of gemcitabine in pancreatic cancer? *Biomark Med.* August 2013;7(4):663–71.
44. Nordh S, Ansari D, Andersson R. hENT1 expression is predictive of gemcitabine outcome in pancreatic cancer: a systematic review. *World J Gastroenterol.* 14. Juli 2014;20(26):8482–90.
45. Sinn M, Sinn BV, Striefler JK, Lindner JL, Stieler JM, Lohneis P, u. a. SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with gemcitabine: results from the CONKO-001 study. *Ann Oncol.* Mai 2014;25(5):1025–32.
46. Neuzillet C, Tijeras-Raballand A, Cros J, Faivre S, Hammel P, Raymond E. Stromal expression of SPARC in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Metastasis Rev.* Dezember 2013;32(3-4):585–602.
47. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, Laheru DA, Smith LS, Wood TE, u. a. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol.* 1. Dezember 2011;29(34):4548–54.

48. Carpelan-Holmström M, Nordling S, Pukkala E, Sankila R, Lüttges J, Klöppel G, u. a. Does anyone survive pancreatic ductal adenocarcinoma? A nationwide study re-evaluating the data of the Finnish Cancer Registry. *Gut*. März 2005;54(3):385–7.
49. Lunardi S, Muschel RJ, Brunner TB. The stromal compartments in pancreatic cancer: are there any therapeutic targets? *Cancer Lett*. 28. Februar 2014;343(2):147–55.
50. Infante JR, Matsubayashi H, Sato N, Tonascia J, Klein AP, Riall TA, u. a. Peritumoral fibroblast SPARC expression and patient outcome with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 20. Januar 2007;25(3):319–25.
51. Vonlaufen A, Phillips PA, Xu Z, Goldstein D, Pirola RC, Wilson JS, u. a. Pancreatic stellate cells and pancreatic cancer cells: an unholy alliance. *Cancer Res*. 1. Oktober 2008;68(19):7707–10.
52. Erkan M, Adler G, Apte MV, Bachem MG, Buchholz M, Detlefsen S, u. a. StellaTUM: current consensus and discussion on pancreatic stellate cell research. *Gut*. Februar 2012;61(2):172–8.
53. Fujita H, Ohuchida K, Mizumoto K, Nakata K, Yu J, Kayashima T, u. a. alpha-Smooth Muscle Actin Expressing Stroma Promotes an Aggressive Tumor Biology in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*. 7. Mai 2010;
54. Erkan M, Michalski CW, Rieder S, Reiser-Erkan C, Abiatari I, Kolb A, u. a. The activated stroma index is a novel and independent prognostic marker in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Oktober 2008;6(10):1155–61.
55. Torphy RJ, Volmar KE, Naim R, Cader SR, Johansen JS, Hollingsworth MA, u. a. Quantification of tumor stroma as a biomarker in pancreatic adenocarcinoma. *ASCO Meeting Abstracts*. 20. Mai 2015;33(15\_suppl):4021.
56. Gusella M, Pasini F, Bolzonella C, Meneghetti S, Barile C, Bononi A, u. a. Equilibrative nucleoside transporter 1 genotype, cytidine deaminase activity and age predict gemcitabine plasma clearance in patients with solid tumours. *Br J Clin Pharmacol*. März 2011;71(3):437–44.
57. Ormanns S, Heinemann V, Raponi M, Isaacson J, Laubender RP, Haas M, u. a. Human equilibrative nucleoside transporter 1 is not predictive for gemcitabine efficacy in advanced pancreatic cancer: Translational results from the AIO-PK0104 phase III study with the clone SP120 rabbit antibody. *Eur J Cancer*. Juli 2014;50(11):1891–9.

58. Spratlin J, Sangha R, Glubrecht D, Dabbagh L, Young JD, Dumontet C, u. a. The absence of human equilibrative nucleoside transporter 1 is associated with reduced survival in patients with gemcitabine-treated pancreas adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 15. Oktober 2004;10(20):6956–61.
59. Farrell JJ, Elsaleh H, Garcia M, Lai R, Ammar A, Regine WF, u. a. Human equilibrative nucleoside transporter 1 levels predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology.* Januar 2009;136(1):187–95.
60. Maréchal R, Bachet J-B, Mackey JR, Dalban C, Demetter P, Graham K, u. a. Levels of gemcitabine transport and metabolism proteins predict survival times of patients treated with gemcitabine for pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology.* September 2012;143(3):664–74.e1–6.
61. Greenhalf W, Ghaneh P, Neoptolemos JP, Palmer DH, Cox TF, Lamb RF, u. a. Pancreatic cancer hENT1 expression and survival from gemcitabine in patients from the ESPAC-3 trial. *J Natl Cancer Inst.* Januar 2014;106(1):djt347.
62. Poplin E, Wasan H, Rolfe L, Raponi M, Ikeda T, Bondarenko I, u. a. Randomized, multicenter, phase II study of CO-101 versus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: including a prospective evaluation of the role of hENT1 in gemcitabine or CO-101 sensitivity. *J Clin Oncol.* 10. Dezember 2013;31(35):4453–61.
63. Huguet F, Girard N, Guerche CS-E, Hennequin C, Mornex F, Azria D. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol.* 1. Mai 2009;27(13):2269–77.
64. Hammel P, Huguet F, Laethem J-LV, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, u. a. Comparison of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: Final results of the international phase III LAP 07 study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 [zitiert 26. Oktober 2013];31(suppl; abstr LBA4003). Verfügbar unter: <http://meetinglibrary.asco.org/content/116391-132>
65. Rahma OE, Duffy A, Liewehr DJ, Steinberg SM, Greten TF. Second-line treatment in advanced pancreatic cancer: a comprehensive analysis of published clinical trials. *Ann Oncol.* August 2013;24(8):1972–9.

66. Zhang SY, Zhang SQ, Nagaraju GP, El-Rayes BF. Biomarkers for personalized medicine in GI cancers. *Mol Aspects Med.* 6. Juni 2015;
67. Hildebrandt B, Kunitz A, Sinn M, Thuss-Patience P, Riess H. Personalisierte Tumormedizin gastrointestinaler Tumoren aus Sicht der internistischen Onkologie. *ForMed.* 2015;
68. Bourdeanu L, Luu T. Targeted Therapies in Breast Cancer: Implications for Advanced Oncology Practice. *J Adv Pract Oncol.* August 2014;5(4):246–60.
69. Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F, Di Bartolomeo M, Loupakis F, Maggi C, u. a. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 5. Juni 2015;
70. Kumar M, Ernani V, Owonikoko TK. Biomarkers and targeted systemic therapies in advanced non-small cell lung cancer. *Mol Aspects Med.* 14. Juli 2015;
71. Braat H, Bruno M, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP. Pancreatic cancer: promise for personalised medicine? *Cancer Lett.* 1. Mai 2012;318(1):1–8.
72. Garcea G, Neal CP, Pattenden CJ, Steward WP, Berry DP. Molecular prognostic markers in pancreatic cancer: a systematic review. *Eur J Cancer.* Oktober 2005;41(15):2213–36.
73. Vakiani E, Solit DB. KRAS and BRAF: drug targets and predictive biomarkers. *J Pathol.* Januar 2011;223(2):219–29.
74. Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* August 2000;6(8):2969–72.
75. Boeck S, Jung A, Laubender RP, Neumann J, Egg R, Goritschan C, u. a. EGFR pathway biomarkers in erlotinib-treated patients with advanced pancreatic cancer: translational results from the randomised, crossover phase 3 trial AIO-PK0104. *Br J Cancer.* 5. Februar 2013;108(2):469–76.
76. Boeck S, Ormanns S, Haas M, Bächmann S, Laubender RP, Siveke JT, u. a. Translational research in pancreatic cancer: KRAS and beyond. *Pancreas.* Januar 2014;43(1):150–2.

77. Sinn BV, Striefler JK, Rudl MA, Lehmann A, Bahra M, Denkert C, u. a. KRAS mutations in codon 12 or 13 are associated with worse prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas*. Mai 2014;43(4):578–83.
78. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 29. April 2010;362(17):1605–17.
79. Neesse A, Algül H, Tuveson DA, Gress TM. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer: a changing paradigm. *Gut*. September 2015;64(9):1476–84.
80. Garrido-Laguna I, Hidalgo M. Pancreatic cancer: from state-of-the-art treatments to promising novel therapies. *Nat Rev Clin Oncol*. Juni 2015;12(6):319–34.
81. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, Wong R, O'Reilly EM, Flynn PJ, u. a. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol*. 1. August 2010;28(22):3605–10.
82. Fuchs CS, Azevedo S, Okusaka T, Laethem J-LV, Lipton LR, Riess H, u. a. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ganitumab or placebo in combination with gemcitabine as first-line therapy for metastatic adenocarcinoma of the pancreas: the GAMMA trial. *Ann Oncol*. 5. Januar 2015;26(5):921–7.
83. Eser S, Schnieke A, Schneider G, Saur D. Oncogenic KRAS signalling in pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 26. August 2014;111(5):817–22.
84. Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, Oettle H, Vervenne WL, Szawlowski A, u. a. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 15. April 2004;22(8):1430–8.
85. Garber K. Stromal depletion goes on trial in pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*. 7. April 2010;102(7):448–50.
86. Feig C, Gopinathan A, Neesse A, Chan DS, Cook N, Tuveson DA. The pancreas cancer microenvironment. *Clin Cancer Res*. 15. August 2012;18(16):4266–76.
87. Desai N, Trieu V, Yao Z, Louie L, Ci S, Yang A, u. a. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. *Clin Cancer Res*. 15. Februar 2006;12(4):1317–24.



88. Hidalgo M, Plaza C, Musteanu M, Illei P, Brachmann CB, Heise C, u. a. SPARC Expression Did Not Predict Efficacy of nab-Paclitaxel plus Gemcitabine or Gemcitabine Alone for Metastatic Pancreatic Cancer in an Exploratory Analysis of the Phase III MPACT Trial. *Clin Cancer Res.* 13. Juli 2015;
89. Crane CH, Iacobuzio-Donahue CA. Keys to Personalized Care in Pancreatic Oncology. *JCO.* 20. November 2012;30(33):4049–950.
90. Mace TA, Bloomston M, Lesinski GB. Pancreatic cancer-associated stellate cells: A viable target for reducing immunosuppression in the tumor microenvironment. *Oncoimmunology.* 1. Juli 2013;2(7):e24891.
91. Sahin IH, Uzunparmak B. Comment on:  $\alpha$ -smooth muscle actin expression and desmoplastic stromal reaction in pancreatic cancer: results from the CONKO-001 study. *Br J Cancer.* 26. Mai 2015;112(11):1838.
92. Rhim AD, Oberstein PE, Thomas DH, Mirek ET, Palermo CF, Sastra SA, u. a. Stromal Elements Act to Restrain, Rather Than Support, Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell.* 16. Juni 2014;25(6):735–47.
93. Lou K-J. Stromal uncertainties in pancreatic cancer. *SciBX: Science-Business eXchange* [Internet]. 6. Dezember 2014 [zitiert 27. August 2015];7(23). Verfügbar unter: <http://www.nature.com/scibx/journal/v7/n23/full/scibx.2014.665.html>
94. Lunevicius R, Nakanishi H, Ito S, Kozaki K, Kato T, Tatematsu M, u. a. Clinicopathological significance of fibrotic capsule formation around liver metastasis from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2001;127(3):193–9.
95. Whatcott CJ, Han H, Von Hoff DD. Orchestrating the Tumor Microenvironment to Improve Survival for Patients With Pancreatic Cancer: Normalization, Not Destruction. *Cancer J.* August 2015;21(4):299–306.
96. Maréchal R, Van Laethem J-L. Towards a tailored therapy in pancreatic cancer. *Acta Gastroenterol Belg.* März 2013;76(1):49–56.
97. Svrcek M, Cros J, Maréchal R, Bachet J-B, Fléjou J-F, Demetter P. Human equilibrative nucleoside transporter 1 testing in pancreatic ductal adenocarcinoma: a comparison between murine and rabbit antibodies. *Histopathology.* Februar 2015;66(3):457–62.

98. Bhutani MS. The year of improved tissue acquisition, randomized trials, and endoscopic ultrasound-guided therapy. *Endoscopy*. November 2011;43(11):993–9.
99. Pitman MB, Centeno BA, Ali SZ, Genevay M, Stelow E, Mino-Kenudson M, u. a. Standardized terminology and nomenclature for pancreatobiliary cytology: The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines. *Cytojournal* [Internet]. 2. Juni 2014 [zitiert 2. September 2015];11(Suppl 1). Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4153338/>
100. Stelow EB, Shami VM, Abbott TE, Kahaleh M, Adams RB, Bauer TW, u. a. The use of fine needle aspiration cytology for the distinction of pancreatic mucinous neoplasia. *Am J Clin Pathol*. Januar 2008;129(1):67–74.
101. Webster RM. The immune checkpoint inhibitors: where are we now? *Nat Rev Drug Discov*. Dezember 2014;13(12):883–4.
102. Kerr KM, Tsao M-S, Nicholson AG, Yatabe Y, Wistuba II, Hirsch FR, u. a. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry in Lung Cancer: In what state is this art? *J Thorac Oncol*. Juli 2015;10(7):985–9.
103. Rakha EA, Ellis IO. Breast cancer: updated guideline recommendations for HER2 testing. *Nat Rev Clin Oncol*. Januar 2014;11(1):8–9.
104. Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, u. a. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol*. Mai 2012;25(5):637–50.
105. Wilson JS, Pirola RC, Apte MV. Stars and stripes in pancreatic cancer: role of stellate cells and stroma in cancer progression. *Front Physiol* [Internet]. 14. Februar 2014 [zitiert 4. Mai 2014];5. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3924046/>
106. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proceedings of the Nutrition Society*. August 2008;67(03):257–62.
107. Nixon AB, Pang H, Starr MD, Friedman PN, Bertagnolli MM, Kindler HL, u. a. Prognostic and predictive blood-based biomarkers in patients with advanced pancreatic cancer: results from CALGB80303 (Alliance). *Clin Cancer Res*. 15. Dezember 2013;19(24):6957–66.

108. Douglas E, McMillan DC. Towards a simple objective framework for the investigation and treatment of cancer cachexia: the Glasgow Prognostic Score. *Cancer Treat Rev.* Juli 2014;40(6):685–91.
109. Hurwitz H, Uppal N, Wagner SA, Bendell JC, Beck JT, Wade S, u. a. A randomized double-blind phase 2 study of ruxolitinib (RUX) or placebo (PBO) with capecitabine (CAPE) as second-line therapy in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (mPC). *ASCO Meeting Abstracts.* 20. Mai 2014;32(15\_suppl):4000.
110. Yu M, Tannock IF. Targeting tumor architecture to favor drug penetration: a new weapon to combat chemoresistance in pancreatic cancer? *Cancer Cell.* 20. März 2012;21(3):327–9.
111. Provenzano PP, Cuevas C, Chang AE, Goel VK, Von Hoff DD, Hingorani SR. Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell.* 20. März 2012;21(3):418–29.
112. Jacobetz MA, Chan DS, Neesse A, Bapiro TE, Cook N, Frese KK, u. a. Hyaluronan impairs vascular function and drug delivery in a mouse model of pancreatic cancer. *Gut.* Januar 2013;62(1):112–20.
113. Hingorani SR, Harris WP, Hendifar AE, Bullock AJ, Wu XW, Huang Y, u. a. High response rate and PFS with PEGPH20 added to nab-paclitaxel/gemcitabine in stage IV previously untreated pancreatic cancer patients with high-HA tumors: Interim results of a randomized phase II study. *ASCO Meeting Abstracts.* 20. Mai 2015;33(15\_suppl):4006.
114. Sinn M, Riess H, Sinn BV, Stieler JM, Pelzer U, Striefler JK, u. a. Human equilibrative nucleoside transporter 1 expression analysed by the clone SP 120 rabbit antibody is not predictive in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant gemcitabine - Results from the CONKO-001 trial. *Eur J Cancer.* 3. Juni 2015;
115. Bachet JB, Maréchal R, Demetter P, Bonnetain F, Couvelard A, Svrcek M, u. a. Contribution of CXCR4 and SMAD4 in predicting disease progression pattern and benefit from adjuvant chemotherapy in resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol.* September 2012;23(9):2327–35.
116. Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, Luo M, Abe H, Henderson CM, u. a. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 10. April 2009;27(11):1806–13.

117. da Cunha Santos G, Dhani N, Tu D, Chin K, Ludkovski O, Kamel-Reid S, u. a. Molecular predictors of outcome in a phase 3 study of gemcitabine and erlotinib therapy in patients with advanced pancreatic cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study PA.3. *Cancer*. 15. Dezember 2010;116(24):5599–607.
118. Goodman KA, Hajj C. Role of radiation therapy in the management of pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. Januar 2013;107(1):86–96.
119. Huguet F, Mukherjee S, Javle M. Locally advanced pancreatic cancer: the role of definitive chemoradiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. September 2014;26(9):560–8.
120. Hajj C, Goodman KA. Role of Radiotherapy and Newer Techniques in the Treatment of GI Cancers. *JCO*. 6. Januar 2015;33(16):1737–44.
121. Philip PA. Locally Advanced Pancreatic Cancer: Where Should We Go From Here? *JCO*. 11. Januar 2011;29(31):4066–8.
122. Blackford A, Serrano OK, Wolfgang CL, Parmigiani G, Jones S, Zhang X, u. a. SMAD4 gene mutations are associated with poor prognosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 15. Juli 2009;15(14):4674–9.
123. Xia X, Wu W, Huang C, Cen G, Jiang T, Cao J, u. a. SMAD4 and its role in pancreatic cancer. *Tumour Biol*. Januar 2015;36(1):111–9.
124. Biankin AV, Morey AL, Lee C-S, Kench JG, Biankin SA, Hook HC, u. a. DPC4/Smad4 expression and outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 1. Dezember 2002;20(23):4531–42.
125. Striefler J, Sinn M, Pelzer U. P53 overexpression and Ki67 are associated with outcome in ductal pancreatic adenocarcinoma with adjuvant gemcitabine treatment. accepted for DGHO 2015.
126. Crane CH, Varadhachary GR, Yordy JS, Staerke GA, Javle MM, Safran H, u. a. Phase II trial of cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin followed by chemoradiation with cetuximab for locally advanced (T4) pancreatic adenocarcinoma: correlation of Smad4(Dpc4) immunostaining with pattern of disease progression. *J Clin Oncol*. 1. August 2011;29(22):3037–43.
127. Whittle MC, Izeradjene K, Rani PG, Feng L, Carlson MA, DelGiorno KE, u. a. RUNX3 Controls a Metastatic Switch in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cell*. 4. Juni 2015;161(6):1345–60.

128. Hilbig A, Oettle H. Transforming growth factor beta in pancreatic cancer. *Curr Pharm Biotechnol.* Dezember 2011;12(12):2158–64.
129. Singh S, Srivastava SK, Bhardwaj A, Owen LB, Singh AP. CXCL12-CXCR4 signalling axis confers gemcitabine resistance to pancreatic cancer cells: a novel target for therapy. *Br J Cancer.* 23. November 2010;103(11):1671–9.
130. Arora S, Bhardwaj A, Singh S, Srivastava SK, McClellan S, Nirodi CS, u. a. An undesired effect of chemotherapy: gemcitabine promotes pancreatic cancer cell invasiveness through reactive oxygen species-dependent, nuclear factor  $\kappa$ B- and hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ -mediated up-regulation of CXCR4. *J Biol Chem.* 19. Juli 2013;288(29):21197–207.
131. Feig C, Jones JO, Kraman M, Wells RJB, Deonarine A, Chan DS, u. a. Targeting CXCL12 from FAP-expressing carcinoma-associated fibroblasts synergizes with anti-PD-L1 immunotherapy in pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 10. Dezember 2013;110(50):20212–7.
132. 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.
133. Haas M, Laubender RP, Stieber P, Holdenrieder S, Bruns CJ, Wilkowski R, u. a. Prognostic relevance of CA 19-9, CEA, CRP, and LDH kinetics in patients treated with palliative second-line therapy for advanced pancreatic cancer. *Tumour Biol.* August 2010;31(4):351–7.
134. Erdogan B, Turkmen E, Uzunoglu S, Tanriverdi O, Cicin I. Performance status is an important prognostic factor in second line treatment of pancreaticobiliary adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology.* September 2013;60(126):1479–83.
135. Pardoll D. Immunotherapy: It Takes a Village. *Science.* 4. November 2014;344(6180):149–149.
136. Royal RE, Levy C, Turner K, Mathur A, Hughes M, Kammula US, u. a. Phase 2 trial of single agent Ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother.* Oktober 2010;33(8):828–33.

137. Wang J, Reiss KA, Khatri R, Jaffee E, Laheru D. Immune Therapy in GI Malignancies: A Review. *J Clin Oncol*. 1. Juni 2015;33(16):1745–53.
138. Iacobuzio-Donahue CA. Genetic evolution of pancreatic cancer: lessons learnt from the pancreatic cancer genome sequencing project. *Gut*. Juli 2012;61(7):1085–94.
139. Campbell PJ, Yachida S, Mudie LJ, Stephens PJ, Pleasance ED, Stebbings LA, u. a. The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer. *Nature*. 28. Oktober 2010;467(7319):1109–13.
140. Yachida S, Jones S, Bozic I, Antal T, Leary R, Fu B, u. a. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature*. 28. Oktober 2010;467(7319):1114–7.
141. Yu PP, Hoffman MA, Hayes DF. Biomarkers and oncology: the path forward to a learning health system. *Arch Pathol Lab Med*. April 2015;139(4):451–6.
142. Tjensvoll K, Nordgård O, Smaaland R. Circulating tumor cells in pancreatic cancer patients: methods of detection and clinical implications. *Int J Cancer*. 1. Januar 2014;134(1):1–8.
143. Alix-Panabières C, Pantel K. Challenges in circulating tumour cell research. *Nat Rev Cancer*. September 2014;14(9):623–31.
144. Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ, Kinde I, Wang Y, Agrawal N, u. a. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med*. 19. Februar 2014;6(224):224ra24.
145. Fokas E, O'Neill E, Gordon-Weeks A, Mukherjee S, McKenna WG, Muschel RJ. Pancreatic ductal adenocarcinoma: From genetics to biology to radiobiology to immunology and all the way back to the clinic. *Biochim Biophys Acta*. Januar 2015;1855(1):61–82.
146. Beijer N, Jager A, Sleijfer S. Circulating tumor cell enumeration by the CellSearch system: the clinician's guide to breast cancer treatment? *Cancer Treat Rev*. Februar 2015;41(2):144–50.
147. Yu KH, Ricigliano M, Hidalgo M, Abou-Alfa GK, Lowery MA, Saltz LB, u. a. Pharmacogenomic modeling of circulating tumor and invasive cells for prediction of chemotherapy response and resistance in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 15. Oktober 2014;20(20):5281–9.

148. Bidard FC, Huguet F, Louvet C, Mineur L, Bouché O, Chibaudel B, u. a. Circulating tumor cells in locally advanced pancreatic adenocarcinoma: the ancillary CirCe 07 study to the LAP 07 trial. *Ann Oncol.* August 2013;24(8):2057–61.
149. Ignatiadis M, Dawson S-J. Circulating tumor cells and circulating tumor DNA for precision medicine: dream or reality? *Ann Oncol.* Dezember 2014;25(12):2304–13.
150. Grieser C, Steffen IG, Grajewski L, Stelter L, Streitparth F, Schnapauff D, u. a. Pre-operative multidetector row computed tomography for evaluation and assessment of resection criteria in patients with pancreatic masses. *Acta Radiol.* Dezember 2010;51(10):1067–77.
151. Kaur S, Baine MJ, Jain M, Sasson AR, Batra SK. Early diagnosis of pancreatic cancer: challenges and new developments. *Biomark Med.* Oktober 2012;6(5):597–612.
152. Radon TP, Massat NJ, Jones R, Alrawashdeh W, Dumartin L, Ennis D, u. a. Identification of a Three-Biomarker Panel in Urine for Early Detection of Pancreatic Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 8. Januar 2015;21(15):3512–21.
153. Barugola G, Partelli S, Marcucci S, Sartori N, Capelli P, Bassi C, u. a. Resectable pancreatic cancer: who really benefits from resection? *Ann Surg Oncol.* Dezember 2009;16(12):3316–22.
154. Bahra M, Neumann U. Surgical techniques for resectable pancreatic cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2008;177:29–38.
155. Turrini O, Ewald J, Barbier L, Mokart D, Blache JL, Delpero JR. Should the portal vein be routinely resected during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma? *Ann Surg.* April 2013;257(4):726–30.
156. Sperti C, Berselli M, Pedrazzoli S. Distal pancreatectomy for body-tail pancreatic cancer: is there a role for celiac axis resection? *Pancreatology.* 2010;10(4):491–8.
157. Bahra M, Pratschke J, Klein F, Neuhaus P, Boas-Knoop S, Puhl G, u. a. Cytoreductive Surgery for Pancreatic Cancer Improves Overall Outcome of Gemcitabine-Based Chemotherapy. *Pancreas.* 22. April 2015;

## 6 Danksagung

Besonders erfreulich ist es gewesen, gegen Ende der Habilitationsphase darüber nachzudenken, wie es wohl sein wird, die Danksagung zu schreiben und bei wem ich mich wohl alles würde bedanken können...

Mein herzlicher Dank gilt

- meinem Mentor und Förderer, Univ.-Prof. Dr. Hanno Riess, dem ich zum Glück auf meinem beruflichen Weg begegnen durfte und der immer ein offenes Ohr für mich, einen kompetenten Rat oder einen kreativen Lösungsansatz parat hat.
- Univ.-Prof. Dr. Bernd Dörken für die Möglichkeit an der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie tätig sein zu dürfen und dafür, exzellente Bedingungen für meine Ausbildung und klinische Forschungstätigkeit in der Onkologie vorgefunden zu haben.
- der CONKO-Studiengruppe als meiner beruflichen Heimat der letzten Jahre: ganz besonders Sven Bischoff für seine Hilfsbereitschaft und Geduld in Fragen zu Statistik, Datenbanken, Layout, Kaffeekochen und vielem mehr; PD Dr. Uwe Pelzer und Dr. Jens Stieler, von denen ich fast alles über das Pankreaskarzinom lernen konnte; meinen Kolleginnen Dr. Jana Striefler, Dr. Anja Jühling und Lilli Wislocka für ihre intelligente und freundschaftliche Unterstützung; PD Dr. Helmut Oettle als Wegbereiter der CONKO-Studiengruppe; last but not least: den „Mädels“ Sabine Drosch, Manuela Roller, Isabell Grüttner, Susanne Grüneberg, Susanne Kunath und Marco Riemer für eine langjährige Zusammenarbeit ohne einen Anflug von Groll und mit sehr viel Spaß.
- meinen Kollegen und Kooperationspartnern, ohne die ich diese kumulative Habilitation nicht hätte schaffen können: Prof. Dr. Marcus Bahra für die exzellente Kooperation bei den Pankreasprojekten und Zertifizierungs-marathons, Dr. Fritz Klein (Klinik für Chirurgie); Dr. Bruno Sinn; Dr. Philipp Lohneis, Prof. Dr. Carsten Denkert; Prof. Dr. Hendrik Bläker (Institut für Pathologie); Annett Nicolaou (ehemals Klinik für Hämatologie/Onkologie); Prof. Dr. Peter Wust (Klinik für Strahlentherapie).



- meiner langjährigen Studienfreundin Dr. Sabine Haverkämper fürs Korrekturlesen und vieles mehr.
- meinen 3 Jungs: Simon, Lukas und Leon Breit, die mein Leben bereichern und glücklich machen.
- meinen Eltern, die mir alles für meinen Weg mitgegeben haben: meine Mutter Dr. Elisabeth Sinn-Lamich als engagierte und begeisterte Ärztin und mein Vater Dr. Peter Sinn als unermüdlicher Wissenschaftler. Meiner Schwiegermutter Rita Breit, die mich in den letzten Jahren vielfältig unterstützt hat.
- allen (meinen) Patientinnen und Patienten, die an den klinischen Studien und Forschungsprojekten teilgenommen haben.

## 7 Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

15.09.2015

Dr. med. Marianne Sinn