

Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt
Hepatologie und Gastroenterologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Stellenwert der systemischen Chemotherapie bei pankreatischen neuroendokrinen
Tumoren im Zeitalter der molekular-zielgerichteten Therapien

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Lisa-Marie Dilz
aus Leipzig

Datum der Promotion: 26.02.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abstract in deutscher Sprache	3
Abstract in englischer Sprache	4
Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung	5
Ausführliche Anteilserklärung	6
Auszug aus der Journal Summary List	7
Originalpublikation	8
Lebenslauf	19
Publikationsliste	20
Danksagung	21

Abstract in deutscher Sprache

Einleitung: Die Rolle der systemischen Chemotherapie bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (pNET) wird kontrovers diskutiert. Bisherige Daten zu objektiven Ansprechraten (RR) unter Streptozotocin (STZ)-basierter Chemotherapie variieren und neue molekular-zielgerichtete Therapieansätze werden seit Kurzem eingesetzt. Die Reihenfolge in der Anwendung der verschiedenen Therapien bleibt unklar. Ziel dieser Studie war es, die Effektivität von STZ plus 5-Fluorouracil (STZ/5-FU) in einer großen pNET Kohorte zu evaluieren.

Methodik: Im Rahmen dieser Studie wurden die Daten von 96 Patienten mit pNET und STZ/5-FU Chemotherapie retrospektiv analysiert. Die primären Endpunkte der Studie waren die RR, die Zeitspanne bis zum Tumorprogress (TTP), sowie das Gesamtüberleben (OS).

Ergebnisse: Das mittlere Alter der Patienten bei Therapiebeginn lag bei 57,6 Jahren (range, 32,1-80,4). STZ/5-FU wurde bei 56,3% der Patienten als Erstlinientherapie angewendet. Die Neoplasien wurden in 11,5% als G1, in 79,2% als G2 und in 6,3% als G3 eingestuft. Bei 74% der Patienten zeigte sich bei Therapiebeginn ein Krankheitsprogress. Die objektive Ansprechrates lag bei 42,7%. 40,6% der Patienten zeigten eine stabile Erkrankung als bestes Therapieansprechen, während bei 16,7% eine progressive Erkrankung unter STZ/5-FU nachgewiesen wurde. Die Therapie wurde bei 16 Patienten aufgrund von toxischen Nebenwirkungen abgebrochen. Die mediane TTP lag bei 19,4 Monaten (95%-CI, 13,6-25,2) und das OS bei 54,8 Monaten (95%-CI, 34,7-74,9). In der Cox Regression Analyse zeigte sich als einziger negativer prognostischer Faktor für die TTP ein Ki67-Index >15% (Hazard Ratio (HR), 3,3; $P<0,001$), dies wurde in der multivariaten Analyse bestätigt (HR, 6,7; $P=0,001$).

Schlussfolgerung: STZ/5-FU war mit einer beachtlichen RR assoziiert. Weiterhin zeigte sich unter STZ/5-FU vor allem bei Patienten mit einem Ki67-Index von $\leq 15\%$ ein anhaltendes Therapieansprechen (TTP). Diese Ergebnisse zusammen mit der guten Verträglichkeit bestärken den Stellenwert dieser zwei-fach-Chemotherapie (STZ/5-FU) für das Management inoperabler pNET.

Abstract in englischer Sprache

Background: The role of systemic chemotherapy for pancreatic neuroendocrine tumors (pNET) is controversially discussed. Objective response rates (RR) reported for streptozocin (STZ)-based chemotherapy are variable and novel targeted drugs have recently been approved. However, sequence of treatment remains unclear. We aimed to evaluate the efficacy of STZ plus 5-fluorouracil (STZ/5-FU) in a large pNET cohort.

Methods: Data from 96 pNET patients treated with STZ/5-FU were analysed retrospectively. Endpoints of the study were RR, time to tumor progression (TTP) and overall survival (OS).

Results: Mean age of patients at start of chemotherapy was 57.6 years (range, 32.1-80.4). STZ/5-FU was 1st line treatment in 56.3%. 11.5% had G1, 79.2% G2 and 6.3% G3 neoplasms. Baseline progression was evident in 74%. Objective response rate was 42.7%. 40.6% of patients showed stable disease as best response while 16.7% showed progressive disease. Treatment was discontinued due to toxicity in 16 patients. Median TTP and OS were 19.4 (95%-CI, 13.6-25.2) and 54.8 months (95%-CI, 34.7-74.9), respectively. In Cox regression analysis, Ki67>15% was the only negative prognostic factor for TTP (HR, 3.3; $P<0.001$), confirmed by multivariate analysis (HR, 6.7; $P=0.001$).

Conclusions: STZ/5-FU was associated with considerable RR. Treatment was associated with durable TTP especially in patients with Ki67-index of $\leq 15\%$. These findings along with good tolerability strengthen the value of this two-drug chemotherapy for the management of unresectable pNET.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lisa-Marie Dilz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Stellenwert der systemischen Chemotherapie bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren im Zeitalter der molekular-zielgerichteten Therapien“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet. Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an der erfolgten Publikation

Publikation: L.-M. Dilz, T Denecke, I. G. Steffen, V. Prasad, L. Fischer von Weikersthal, U.-F. Pape, B. Wiedenmann, M. Pavel. Streptozocin/ 5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors. Eur J Cancer 2015

- Teilnahme an der Konzeption und Planung der Studie
- Erstellung des Stammblasses und eigenständige retrospektive Datenerfassung
- Vorbereitung und Teilnahme an der radiologischen Re-Evaluation durch PD Dr. T Denecke
- Wesentlicher Beitrag zur Erstellung des Datenblattes
- Statistische Datenanalyse und -auswertung in Zusammenarbeit mit I. G. Steffen
- Interpretation der Daten und Diskussion der Ergebnisse mit den Co-Autoren
- Konzeption und Entwurf des Manuskripts in Zusammenarbeit mit den Co-Autoren
- Entwurf der Revisionen nach Besprechung mit den Co-Autoren

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Abbreviated Journal Title		2013	Impact	5-Year	<i>Eigenfactor</i> [®]	<i>Article Influence</i> [®]
		Total Cites	Factor	Impact Factor	Score	Score
1	J CLIN ONCOL	130991	17.960	17.186	0.37162	6.041
2	CANCER RES	142970	9.284	8.958	0.25797	3.212
3	CLIN CANCER RES	68311	8.193	8.101	0.18731	2.833
4	ONCOGENE	62603	8.559	7.719	0.12643	2.858
5	CANCER CELL	24929	23.893	27.238	0.11493	14.431
6	NAT REV CANCER	36052	37.912	41.706	0.11207	18.684
7	CANCER-AM CANCER SOC	62604	4.901	5.445	0.10396	1.988
8	INT J CANCER	46009	5.007	5.497	0.09896	1.728
9	LANCET ONCOL	20565	24.725	24.229	0.09311	9.601
10	INT J RADIAT ONCOL	40270	4.176	4.441	0.07876	1.312
11	BRIT J CANCER	39150	4.817	5.157	0.07834	1.699
12	ANN ONCOL	24363	6.578	6.277	0.07518	2.141
13	JNCI-J NATL CANCER I	37903	15.161	15.194	0.07242	6.526
14	STEM CELLS	20399	7.133	8.328	0.06161	2.801
15	CA-CANCER J CLIN	16130	162.500	107.740	0.06030	34.798
16	LEUKEMIA	19431	9.379	8.657	0.05752	3.257
17	EUR J CANCER	23038	4.819	5.617	0.05583	1.888
18	ANN SURG ONCOL	16465	3.943	4.459	0.05499	1.409
19	BREAST CANCER RES TR	16303	4.198	4.274	0.05379	1.317
20	CANCER EPIDEM BIOMAR	20408	4.324	4.647	0.05060	1.626

ISI Web of KnowledgeSM am 23.04.2015; section "oncology".

Originalpublikation

Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours.

Dilz LM, Denecke T, Steffen IG, Prasad V, von Weikersthal LF, Pape UF, Wiedenmann B, Pavel M. Eur J Cancer. 2015 Jul;51(10):1253-62.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.04.005>

[10 Seiten]

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Publikationen/ Publications

- (1) **L.-M. Dilz**, T Denecke, I. G. Steffen, V. Prasad, L. Fischer von Weikersthal, U.-F. Pape, B. Wiedenmann, M. Pavel. Streptozocin/ 5-Fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors. Eur J Cancer 2015

Poster/ Posters

- (1) **L.-M. Dilz**, T. Denecke, R. Arsenic, I.-G. Steffen, U.-F. Pape, B. Wiedenmann, M. E. Pavel. STZ-based Chemotherapy is Associated with Durable Response Rate in Pancreatic NET as 1st or 2nd Line Treatment. Poster. 11th Annual ENETS Conference, Barcelona. March 2014.
- (2) M. E. Pavel, **L.-M. Dilz**, T. Denecke, I. G. Steffen, V. Prasad, U.-F. Pape, A. Pascher, M. Heetfeld, B. Wiedenmann. Streptozocin-based chemotherapy in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors. Poster. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco. January 2014.

Danksagung

Meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Marianne Pavel, möchte ich für die Vergabe des Themas, die hervorragende und umfassende Betreuung und kontinuierliche Förderung während der Datenerfassung und -auswertung und in der Zeit der Manuskripterstellung, sowie für das entgegengebrachte Vertrauen herzlichst danken.

Ein großer Dank richtet sich des Weiteren an meinen zweiten Mentor, Herrn PD Dr. med. Timm Denecke, der mich stets in konstruktiven Dialogen hinsichtlich inhaltlicher und vor allem radiologischer Fragestellungen beraten und in hohem Maße unterstützt hat. Herrn Ingo Steffen möchte ich ganz herzlich für die umfangreiche Unterstützung und ausgezeichnete Beratung hinsichtlich statistischer Fragestellungen bedanken.

Mein Dank gilt des Weiteren den Co-Autoren für die wissenschaftliche Unterstützung und die kreativen Anregungen und Ideen zur Interpretation und Diskussion der Ergebnisse. Ich bedanke mich außerdem bei der Studiensekretärin Antje Lischewsky, die mir bei der Organisation der Datenerfassung stets eine große Hilfe war.

Herrn Prof. Dr. med. Bertram Wiedenmann, Direktor der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, möchte ich außerdem für die Unterstützung zur Umsetzung der Studie danken.

Meinem Freund Aaron möchte ich für die uneingeschränkte Unterstützung und die Motivation danken, die ich immer wieder durch ihn erfahren habe.

Mein Dank gilt in besonderer Weise auch meinen Eltern und meiner Schwester Anne, auf deren Rückhalt und Unterstützung ich jederzeit vertrauen kann.