

Lei Huang  
Dr. sc. hum.

## **Investigation of treatment modalities and outcomes concerning pancreatic and gastric cancer patients in Europe and the US**

Fach/Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)  
Doktorvater: Prof. Dr. Med. Hermann Brenner

In this dissertation large international population-based cohorts of pancreatic cancer (PaC) and gastric cancer (GC) patients registered in multiple European national population-based cancer registries from the Netherlands, Belgium, Norway, Denmark, Sweden, Slovenia, and Estonia and the US Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER-18) Program database in the early 21<sup>st</sup> century were analyzed.

### ***For pancreatic cancer:***

Resection can potentially cure resectable PaC and significantly prolong survival in some patients. The role of chemotherapy in the management of PaC has been well established, while radiotherapy plays ambiguous roles. The prognosis of resected and overall (resected and unresected) PaC varies strongly across different stages and age groups. Prognostic factors for resected PaC receiving chemotherapy at the population level remains largely unexplored, and there lacks a corresponding population-based tool to predict survival. Examined lymph node (ELN) number is an important quality metric in cancer care.

The PaC part of this thesis aimed to investigate the variations in resection for PaC, the real-world use of chemotherapy and radiotherapy for resected and unresected PaC, and the determinants for the use of the treatment modalities, to provide TNM stage- and age group-specific survival estimates and trends in resected and overall PaC, to explore factors associated with survival in patients with resected TNM stage I-II PaC receiving chemotherapy, to develop and internationally validate a population-based survival-predicting model for this patient group, to investigate the associations of ELN number with accurate staging and long-term survival, and to determine the ELN thresholds.

In 2012-2014, age-standardized resection rates ranged from 13.2% (Estonia) to 21.2% (Slovenia) overall and from 34.8% (Norway) to 68.7% (Denmark) for stage I-II cancers, with large international variations. During 2003-2014, resection rates only increased in the US, the Netherlands, and Denmark. Using multivariable logistic regression, resection was found to be significantly less frequently performed with more advanced tumor stage and increasing age. Patients with stage III-IV tumors and aged  $\geq 70$  years comprised the majority. Performance status, location, and size were also associated with resection use.

From 2003 to 2014, age-standardized chemotherapy use rates increased in most countries and more strongly for resected patients, while radiotherapy use was generally rare with a slight decline or no obvious trend. In 2012-2014, 12.5% (Estonia) to 61.7% (Belgium) of resected and 17.1% (Slovenia) to 56.9% (Belgium) of unresected patients received chemotherapy. Radiotherapy was used for 2.6% (the Netherlands) to 32.6% (the US) of resected and 1.0% (the US) to 6.0% (Belgium) of unresected patients. Strong temporal and geographical variations were observed. Patterns and strengths of associations of treatment use with various demographic and clinical factors differed substantially between resected and unresected cancers and varied greatly across countries.

Overall, age-stratified 3-year survival was 20%-34% (<60 years), 14%-25% (60-69 years), and 9%-13% ( $\geq 70$  years) in stage I-II PaC, and 2%-5% (<60 years), 1%-2% (60-69 years), and <1%-1% ( $\geq 70$  years) in stage III-IV cancer. Operated patients had higher 3-year survival in each stage and age group (stage I-II: 23%-39% (<60 years), 16%-31% (60-69 years), and 17%-30% ( $\geq 70$  years); stage III-IV: 5%-19% (<70 years) and 2%-14% ( $\geq 70$  years)). Perioperative survival also decreased with advancing stage and older age. In 2003-2011, for overall PaC, both short-term and long-term survival improvements were observed in all countries except Belgium; for resected disease, short-term improvements were present only in the US and Slovenia, but long-term improvements in all countries except Slovenia, with stage-specific variations.

In patients with resected stage I-II PaC receiving chemotherapy, the median survival time was

18-23 months with 3-year survival rates of 21%-31%. In the main analysis, patient age, tumor T stage, N stage, and differentiation were independently associated with survival across most countries, with country-specific patterns and strengths. Resection margin, hospital type, tumor size, positive and harvested lymph node number, lymph node ratio, and comorbidity number were associated with survival in countries with available information. A median survival time- and 1- to 5-year survival probability-predictive nomogram incorporating the backward-selected prognostic variables in the main analysis of SEER-18 was built. It fits the European cohorts similarly well. Calibration curves showed very good agreement between nomogram-prediction and actual observation. The concordance-index of the nomogram was significantly higher than that of the T and N stage-based model for predicting survival. It was validated both internally using bootstrap and externally in the European datasets.

In patients with resected stage I-II PaC registered in the US SEER-18 Program and the Netherlands National Cancer Registry (NCR), with increasing ELN number, both cohorts exhibited significant proportional increases from node-negative to node-positive disease and serial improvements in survival after controlling for confounders, in both overall and most stratified analyses. Cut-point analyses of the series of the odds ratios for stage migration and the hazard ratios for survival with more ELNs in the derivation SEER-18 cohort suggested a minimal threshold ELN number of 12 and an optimal number of 19, respectively, which were validated both internally and externally.

In conclusion, in Europe and the US in the early 21<sup>st</sup> century, rates of PaC resection remain low with large international variations. Use of chemotherapy but not radiotherapy increased, but treatment rates were low and the uptake varied strongly across countries. These highlight the need for standardization in PaC treatment to improve patient care, and further studies are warranted to explore reasons for these variations. TNM stage- and age-specific population-based survival in overall and resected PaC are further provided, which will facilitate clinical counseling. Patients with advanced-stage disease and/or older age should undergo careful risk assessment before treatment. Some limited but encouraging improvement in survival was observed. Resected PaC patients receiving chemotherapy have distinct characteristics independently associated with survival, with country-specific patterns and strengths. A robust benchmark population-based personalized survival-predicting model was established and internationally validated, which would be easy-to-use, practical, and helpful clinically and aid to patient allocation in international studies. More ELNs are associated with more precise nodal staging, which might largely explain the survival association. 12 and 19 ELNs are suggested as the minimal and optimal cut-points, respectively, for evaluating quality of lymph node examination and possibly for stratifying postoperative prognosis.

#### ***For gastric cancer:***

Resection is potentially curative for many resectable non-metastatic GCs, and some metastatic GCs are technically resectable. The GC part of this thesis aimed at investigating the resection trends for non-metastatic and metastatic GCs and at exploring the underlying reasons for the trends.

Resection rates significantly decreased in all countries for non-metastatic cancers and in all countries except the Netherlands, Slovenia, and Estonia for metastatic cancers. Patients with increasing ages, cardia cancers, or cancers invading adjacent structure were significantly less often resected. Resection was also associated with patient sex, performance status, comorbidities, tumor histology, size, hospital type and volume. Association patterns and strengths varied across countries. After adjusting for the associated factors, resection rates remained decreasing for both non-metastatic and metastatic cancers. Rates of non-surgical therapies increased, making the overall treatment rates mostly stable or slightly increasing.

In conclusion, both non-metastatic and metastatic GCs were less frequently surgically managed in Europe and the US in the early 21<sup>st</sup> century. While the decreasing trends could not be explained by various variables associated with resection, they were accompanied by increasing non-surgical therapy use. The survival relevance of such trends warrants further investigation.

In dieser Dissertation wurden große internationale bevölkerungsbezogene Kohorten von Bauchspeicheldrüsenkrebs- (PaC) und Magenkrebspatienten (GC), die in europäischen nationalen bevölkerungsbezogenen Krebsregistern aus den Niederlanden, Belgien, Norwegen, Dänemark, Schweden, Slowenien und Estland sowie der SEER-18 (US Surveillance, Epidemiology, and End

Results) Datenbank aus der USA im frühen 21. Jahrhundert registriert wurden, analysiert.

### ***Für Bauchspeicheldrüsenkrebs (PaC):***

Eine Resektion hat das Potenzial, resezierbare PaC zu heilen und bei einigen Patienten das Überleben signifikant zu verlängern. Die Rolle der Chemotherapie bei der Behandlung von PaC ist gut belegt, während die Strahlentherapie eine unklare Rolle spielt. Die Prognose nach resezierten PaC und nach PaC insgesamt (reseziert und nicht-reseziert) variiert stark zwischen den verschiedenen Stadien- und Altersgruppen. Auf Bevölkerungsebene sind prognostischen Faktoren bei resezierten PaC nach Erhalt einer Chemotherapie noch weitgehend unerforscht, und es fehlt ein entsprechendes populationsbasiertes Werkzeug zur Vorhersage des Überlebens. Die Zahl der untersuchten Lymphknoten (ELN) ist eine wichtige Qualitätskennzahl in der Krebsbehandlung.

Der Abschnitt dieser Arbeit zu PaC zielte darauf ab, zeitliche und regionale Unterschiede der Nutzung einer Resektion bei PaC und der Administration von Chemotherapie und Strahlentherapie für resezierte und nicht-resezierte PaC zu beschreiben. Darüber hinaus wurden Determinanten für die Verwendung dieser Behandlungsmodalitäten untersucht. Auch wurden Stadien- und altersspezifische Überlebensschätzer und Trends bei resezierten PaC und der Gesamtgruppe von PaC Patienten berechnet. Es wurden Faktoren untersucht, die potentiell mit dem Überleben in Stadium I-II PaC Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben, assoziiert sind. Ein weiteres Ziel war die Entwicklung und internationale Validierung eines bevölkerungsbezogenen Modells zur Vorhersage des Langzeitüberlebens in dieser Patientengruppe. Außerdem wurde die Assoziation zwischen der Anzahl der ELN und einer akkuraten Stadienvergabe und dem Langzeitüberleben untersucht und ein Schwellenwert für die Anzahl der ELN ermittelt.

Im Zeitraum 2012-2014 schwankten die altersstandardisierten Resektionsraten von 13,2% (Estland) bis 21,2% (Slowenien) insgesamt und von 34,8% (Norwegen) bis 68,7% (Dänemark) für Stadium I-II PaC. Steigende Resektionsraten im Zeitraum 2003-2014 waren nur in den USA, den Niederlanden und Dänemark sichtbar. Mit Hilfe der multivariablen logistischen Regression wurde gezeigt, dass eine Resektion signifikant seltener mit fortgeschrittenem Tumorstadium und steigendem Alter durchgeführt wurde. Die meisten Patienten hatten Tumoren im Stadium III-IV und waren  $\geq 70$  Jahren. Performancestatus, Lokalisation und Tumorgöße waren auch mit der Durchführung einer Resektion assoziiert.

Von 2003 bis 2014 stieg die altersstandardisierte Nutzungsrate der Chemotherapie in den meisten Ländern an, mit größten Steigerungen bei resezierten Patienten, während die Strahlentherapie im Allgemeinen selten durchgeführt wurde, mit einem leichten Rückgang oder keinem offensichtlichen Trend. Im Zeitraum 2012-2014 erhielten 12,5% (Estland) bis 61,7% (Belgien) der resezierten und 17,1% (Slowenien) bis 56,9% (Belgien) der nicht resezierten Patienten eine Chemotherapie. Die Strahlentherapie wurde bei 2,6% (Niederlande) bis 32,6% (USA) der resezierten und 1,0% (USA) bis 6,0% (Belgien) der nicht resezierten Patienten eingesetzt. Starke zeitliche und geografische Unterschiede wurden beobachtet. Die Muster und Stärken der Assoziationen zwischen der Durchführung dieser Behandlungen und verschiedenen demographischen und klinischen Faktoren unterschieden sich erheblich zwischen resezierten und nicht resezierten PaC und waren in den einzelnen Ländern sehr unterschiedlich.

Insgesamt betrug das altersstandardisierte 3-Jahres-Überleben 20%-34% (<60 Jahre), 14%-25% (60-69 Jahre) und 9%-13% ( $\geq$  Jahre) in Stadium I-II PaC, und 2%-5% (<60 Jahre), 1%-2% (60-69 Jahre) und <1%-1% ( $\geq$  Jahre) in Stadium III-IV PaC. Die operierten Patienten hatten in jeder Phase und Altersgruppe eine höhere 3-Jahres-Überlebensrate (Stadium I-II: 23%-39% (<60 Jahre), 16%-31% (60-69 Jahre) und 17%-30% ( $\geq 70$  Jahre); Stadium III-IV: 5%-19% (<70 Jahre) und 2%-14% ( $\geq 70$  Jahre)). Das perioperative Überleben nahm mit fortschreitendem Stadium und höherem Alter ebenfalls ab. Im Zeitraum 2003-2011 wurden in allen Ländern mit Ausnahme Belgiens Verbesserungen im Kurz- und Langzeitüberleben beobachtet; bei resezierten PaC hat sich das Kurzzeitüberleben nur in den USA und Slowenien verbessert, wogegen das Langzeitüberleben in allen Ländern mit Ausnahme Sloweniens anstieg, wobei es unterschiedliche Trends in den einzelnen Stadiengruppen gab.

Bei Patienten mit reseziertem Stadium I-II PaC, die eine Chemotherapie erhalten haben, betrug die mediane Überlebenszeit 18-23 Monate mit 3-Jahres-Überlebensraten von 21%-31%. In der Hauptanalyse waren Patientenalter, Tumor-T-Stadium, N-Stadium und Differenzierung unabhängig voneinander in den meisten Ländern mit dem Überleben assoziiert, wobei es Unterschiede zwischen den Ländern gab. Resektionsrand, Krankenhaustyp, Tumorgöße, Anzahl der positiven und

entnommenen Lymphknoten und die Anzahl der Komorbiditäten waren in Ländern mit verfügbaren Informationen mit dem Überleben assoziiert. Es wurde ein Nomogramm zur Vorhersage der medianen Überlebenszeit und der 1- bis 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit auf den SEER-18 Daten erstellt, welches auf prognostischen Faktoren beruht, die mithilfe von backward-selection ausgewählt wurden. Dieses Nomogramm erreichte auch gute Vorhersagen in anderen europäischen Kohorten. Die Kalibrierungskurven zeigten eine sehr gute Übereinstimmung zwischen Nomogramm-Vorhersage und tatsächlicher Beobachtung. Der Konkordanzindex des Nomogramms war signifikant höher als bei einer Vorhersage basierend auf T- und N-Stadium. Das Nomogramm wurde sowohl intern mittels Bootstrap als auch extern in den europäischen Datensätzen validiert.

Bei Patienten mit reseziertem Stadium I-II PaC, die im SEER-18 Programm oder im nationalen niederländischen Krebsregister registriert wurden, zeigte sich nach Adjustierung für Störfaktoren mit steigender ELN-Zahl signifikante Erhöhungen von dem Anteil Lymphknoten-negativer zu Lymphknoten-positiver Erkrankung und kontinuierliche Überlebenszeitverbesserungen, sowohl in der Gesamtgruppe als auch in den meisten Subgruppen. Analysen der SEER-19 Daten zur Bestimmung der optimalen Anzahl der ELN im Hinblick auf die Stadienvergabe und des Überlebens ergaben einen minimalen Schwellenwert von 12 und einen optimalen Schwellenwert von 19 ELN. Diese Schwellenwerte wurden sowohl intern als auch extern validiert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in Europa und den USA zu Beginn des 21. Jahrhunderts die Rate der PaC-Resektion niedrig bleibt und große internationale Unterschiede aufweist. Der Einsatz von Chemotherapie (aber nicht der Radiotherapie) nahm zu, aber die Behandlungsraten waren niedrig und sehr unterschiedlich in den einzelnen Ländern. Diese Ergebnisse zeigen die Notwendigkeit einer Standardisierung der PaC-Behandlung zur Verbesserung der Patientenversorgung. Außerdem sollten in weiteren Studien die Gründe für diese Unterschiede im Detail untersucht werden. Die Bereitstellung von Stadien- und altersspezifischen bevölkerungsbezogenen Überlebensraten für PaC insgesamt und reseziertes PaC wird die klinische Beratung erleichtern. Bei Patienten mit Erkrankungen im fortgeschrittenen Stadium und/oder im höheren Lebensalter sollte vor der Behandlung eine sorgfältigen Risikobewertung durchgeführt werden. Kleine aber vielversprechende Verbesserungen des Überlebens wurden beobachtet. Bei resezierten PaC-Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben, sind spezielle Faktoren mit dem Überleben assoziiert, aber die Assoziationen unterscheiden sich zwischen den Ländern. Ein robustes Modell zur populationsbasierten personalisierten Überlebensvorhersage, das einfach zu nutzen ist und die Patientenauswahl für internationalen Studien erleichtert, wurde mit dieser Arbeit erstellt und international validiert. Mehr ELNs sind mit einer präziseren Lymphknoten-Stadienvergabe assoziiert, was die Überlebensassoziation weitgehend erklären könnte. 12 und 19 ELNs werden als minimale bzw. optimale Schwellenwerte vorgeschlagen, um die Qualität der Lymphknotenuntersuchung zu bewerten und eventuell die postoperative Prognose zu stratifizieren.

#### ***Für Magenkrebs (GC):***

Bei resektablen nicht-metastasierten GCs ist eine Resektion potenziell heilend. Einige metastatische GCs sind technisch resektabel. Der GC-Teil dieser Arbeit zielte auf die Untersuchung der Trends in den Resektionsraten bei nicht-metastasierte und metastasierte GCs und auf die Erforschung der zugrundeliegenden Gründe für die Trends ab.

Die Resektionsraten sind bei nicht-metastasierende GC in allen Ländern und bei metastasierende GC in allen Ländern mit Ausnahme der Niederlande, Sloweniens und Estlands deutlich gesunken. Patienten mit zunehmendem Alter, mit Kardiakrebs oder GC, der in die angrenzende Struktur eingedrungen ist, wurden deutlich seltener operiert. Die Resektion war auch mit dem Geschlecht des Patienten, dem Leistungsstatus, den Komorbiditäten, der Tumorphistologie, der Tumorgröße, dem Krankenhausstyp und dem Krankenhausvolumen assoziiert. Die Assoziationsmuster und -stärken waren in den einzelnen Ländern unterschiedlich. Nach Adjustierung für diese Faktoren blieben die Resektionsraten sowohl bei nicht-metastasierenden als auch bei metastasierenden GC jährlich rückläufig. Die Rate der nicht-chirurgischen Therapien stieg, so dass die Gesamtbehandlungsraten weitgehend stabil oder leicht ansteigend waren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl nicht-metastasierte als auch metastasierte GCs im frühen 21. Jahrhundert in Europa und den USA weniger häufig operativ behandelt wurden. Während die rückläufigen Trends nicht durch die mit der Resektionsdurchführung assoziierten Variablen erklärt werden konnten, gingen sie mit einer Zunahme der nicht-chirurgischen Therapien einher. Der Einfluss dieser Trends auf Überleben muss in weiteren Studien untersucht werden.