

## Response prediction of neoadjuvant therapy in advanced pancreatic cancer (Neo-Response-Trial)

---

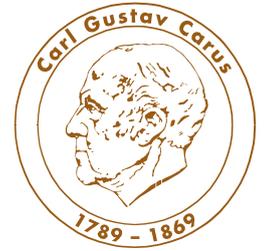
Prädiktion des Ansprechens auf eine neoadjuvante Therapie des fortgeschrittenen  
Pankreaskarzinoms

### **Studienleiter:**

Prof. Dr. med. T. Welsch  
Klinik und Poliklinik für Viszeral, Thorax und Gefäßchirurgie  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden  
Thilo.Welsch@uniklinikum-dresden.de  
Tel: +49 351 458 18283

### **Stv. Studienleiter:**

PD Dr. Dr. med. D. Stange  
Klinik und Poliklinik für Viszeral, Thorax und Gefäßchirurgie  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden  
Daniel.Stange@uniklinikum-dresden.de  
Tel: +49 351 458 18263



## Zusammenfassung

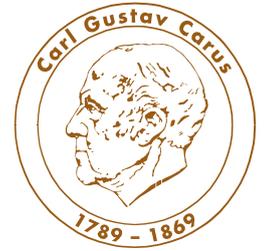
Das duktales Adenokarzinom des Pankreas ist weiterhin eine der häufigsten tumorbedingten Todesursachen. Bei der Mehrzahl der Patienten ist der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose lokal fortgeschritten oder bereits metastasiert. Die einzig kurative Therapie des nicht metastasierten Karzinoms besteht in der radikalen Resektion mit tumorfreien Resektionrändern (R0). Durch die Einführung einer systemischen Chemotherapie hat sich die Prognose von Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom deutlich verbessert. Die adjuvante Chemotherapie gilt als Standardtherapie nach der Tumoresektion. Verglichen mit der alleinigen Operation konnte mit postoperativer Kombinationschemotherapie eine Verbesserung des 5-Jahresüberlebens von 8% auf 30% erreicht werden. Lokal fortgeschrittene Karzinome mit Gefäßinvasion (Stadium III) können die R0-Resektion einschränken. Idealerweise erfolgt in diesen Fällen bei ausgewählten Patienten eine neoadjuvante systemische Chemotherapie mit dem Ziel einer Tumormassenreduktion, so dass sekundär eine R0-Resektion erfolgen kann. Dabei ist eine verlässliche Vorhersage des Therapieansprechens mit konventioneller Bildgebung nicht möglich. Oft zeigt sich in der konventionellen Bildgebung (z.B. Computertomographie) weiterhin eine Tumormasse, jedoch zeigen bisherige Studienergebnisse, dass sich diese Masse in einigen Fällen aus avitalen Bindegewebsstrukturen zusammensetzt und der Tumor resektabel ist. Es fehlen aber Prädiktoren für dieses Ansprechen. Es werden daher manchen Patienten einer explorativen Operation unterzogen, die bei fehlendem Ansprechen in der Regel nicht sinnvoll ist. Andererseits wird Patienten bei bildgebend fehlendem Ansprechen eine Operation vorenthalten, und die Patienten weiter palliativ (z.B. mit Chemotherapie) behandelt.

Die vorliegende explorative Pilotstudie zielt auf die Identifizierung von Biomarkern ab, die ein Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie vorhersagen können. Ein Teilziel ist die Etablierung von Patienten-spezifischen Zellkulturen aus Tumormaterial für die in vitro Austestung onkologischer Chemotherapien, um so den prädiktiven Wert des Modells hinsichtlich der Effektivität der systemischen Therapie zu untersuchen. Weitere Teilziele sind die regelmäßige Messung von Pankreaskarzinom-spezifischen Exosomen sowie der Mutationsfrequenz von KRAS im Serum unter Therapie um ein Ansprechen ggf. am Abfall der Marker zu dokumentieren. Die Resultate aller Teilziele sollen letztendlich mit den histopathologischen Ergebnissen (R0-Status und Regressionsgrad) korreliert werden.



## Inhaltsverzeichnis

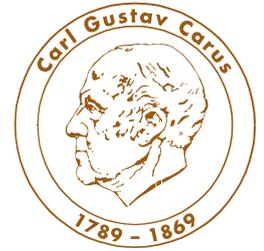
Zusammenfassung.....	2
Inhaltsverzeichnis.....	3
1. Einleitung.....	4
2. Ziele der Studie.....	5
3. Studiendesign.....	5
3.1 Ablauf der Studie.....	5
3.2 Rekrutierung und Nachbeobachtung.....	6
4. Einschlusskriterien.....	7
5. Datenerhebung und translationale Untersuchungen.....	8
5.1 Datenerhebung und Datenschutz.....	8
5.2 Ablauf der Probenentnahme.....	8
5.2.1 Patienten-spezifische Zellkulturen.....	9
5.2.2 Exosomen.....	9
5.2.3 KRAS-Sequenzierung.....	9
5.2.4 Lagerung des Biomaterials.....	10
5.3 Unerwünschte Wirkungen, sonstige Risiken, Belastungen für den Studienteilnehmer.....	10
5.4 Abbruchkriterien.....	10
5.5 Statistisches Design/Analyse.....	10
6. Ethische und rechtliche Aspekte.....	11
6.1 Aufklärung der Patienten und Gewebeentnahme.....	11
6.2 Rechtliche Grundlagen.....	11
7. Unterschriften.....	12
8. Literatur.....	13



## 1. Einleitung

Das Pankreaskarzinom ist die siebthäufigste Ursache von tumor-bedingten Todesfällen weltweit (331 Tote von 100.000 Personen) und zeigt verglichen mit der Inzidenz von 338 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen eine infauste Prognose (Ferlay 2015). Die Mehrzahl der Patienten leidet zum Zeitpunkt der Diagnose an einem lokal irresektablen oder metastasierten Tumor. Bei der großen Mehrzahl der Patienten kommt daher nur eine palliative Behandlung in Betracht, das mediane Überleben von Patienten mit metastasierter Erkrankung beträgt ohne adäquate Therapie 3-4 Monate und 6-8 Monate mit systemischer Chemotherapie. Nur ca. 20% der Patienten können initial reseziert werden. Eine adjuvante Chemotherapie stellt seit Publikation der wegweisenden ESPAC-Studien (Neoptolemos 2009) das Standardvorgehen nach erfolgter Resektion eines Pankreaskarzinoms dar.

Für lokal fortgeschrittene, initial als nicht oder borderline resektabel eingeschätzte Karzinome wird eine intensiviertere neoadjuvante systemische Chemotherapie angewandt. Hierbei werden in erster Linie das (m)FOLFIRINOX-Regime oder die Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Nab-Paclitaxel appliziert (Sadot 2013, NCCN-Guideline v2.2017). Durch Applikation dieser modernen intensivierten Chemotherapie kann in gut 30% der Patienten ein radiologisch gesichertes Therapieansprechen erreicht werden. In diesen Fällen verlängert sich das mediane Überleben auf 26 Monate im Vergleich zu 11 Monaten in der Gruppe der unter Therapie progredienten Patienten (Sadot 2015). Ferrone und Kollegen konnten darüberhinaus zeigen, dass konventionelle Bildgebungstechniken die Resektabilität eines lokal fortgeschrittenen Karzinoms nach neoadjuvanter Chemotherapie nicht verlässlich beurteilen können: zeigte sich bildgebend in 30% ein Therapieansprechen, lag die Rate der - entsprechend intraoperativer Beurteilung - definitiv resezierbaren Karzinome bei über 90% (Ferrone 2015). In unserem eigenen Patientenkollektiv liegt die Rate an resezierbaren Karzinomen nach neoadjuvanter Therapie deutlich unter diesem publizierten Wert, sie liegt bei ca. 70%. Unter der Behandlung bildet sich im Falle eines Ansprechens eine Narbe, welche mit konventioneller Bildgebung (z.B. mittels Computertomographie (CT)) nicht von vitaler Tumormasse unterschieden werden kann. Es braucht folglich neue Biomarker mittels derer Patienten, die auf die neoadjuvante Therapie ansprechen und damit sehr wahrscheinlich resektabel sind (Responder), von denen, die nicht auf die neoadjuvante Therapie ansprechen und damit sehr wahrscheinlich nicht resektabel sind oder eine Resektion biologisch wenig sinnvoll ist (Non-Responder), unterschieden werden können. Auf Grund der falsch negativen Evaluation des Ansprechens mittels CT (RECIST Kriterien) erhalten viele Patienten weiter palliative Chemotherapie und werden keiner Operation zugeführt. Umgekehrt werden Patienten chirurgisch exploriert, bei denen eine Resektabilität nicht ausgeschlossen werden kann auf Grund der CT Bildgebung, die jedoch nicht auf die neoadjuvante Therapie angesprochen haben und somit biologisch eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit haben, sehr rasch lokal zu rezidivieren.



## 2. Ziele der Studie

Ziel dieser Pilotstudie ist es, prognostische Biomarker zu etablieren, die mit dem Ansprechen auf eine neoadjuvanten Therapie beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas korrelieren.

### Primäre Ziele sind:

1. Die Korrelation des Ansprechens eines Patienten-individuellen Zellkulturmodells mit der chirurgischen R0-Resektabilität und dem histologischen Regressionsgrad.
2. Die Korrelation von Exosomen im Serum mit der chirurgischen R0-Resektabilität und dem histologischen Regressionsgrad.
3. Die Korrelation der KRAS-Mutationsfrequenz im Serum mit der chirurgischen R0-Resektabilität und dem histologischen Regressionsgrad. Über 90% der Pankreaskarzinome weisen eine KRAS-Mutation auf, daher eignet sich dieser Marker zur Therapieüberwachung.

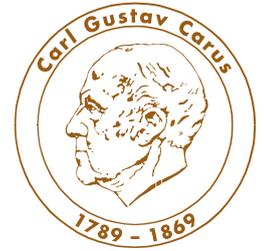
### Sekundäre Ziele sind:

1. Die Korrelation des Ansprechens in einer nach neoadjuvanter Therapie im Rahmen der klinischen Routine durchgeführten CT und PET-MRT mit der chirurgischen R0-Resektabilität, dem histologischen Regressionsgrad, dem Ansprechen des Patienten-individuellen Zellkulturmodells, der Detektion von Exosomen sowie der KRAS-Mutationsfrequenz im Serum.
2. Die Korrelation der genannten Faktoren mit krankheitsfreiem- und Gesamtüberleben.

## 3. Studiendesign

### 3.1 Ablauf der Studie

Bei Patienten mit Pankreastumoren erfolgt zunächst der Ausschluss einer Fernmetastasierung im Rahmen der klinischen Routine mittels CT Thorax/Abdomen sowie PET-MRT. Die Bildgebungsuntersuchungen sind für das klinische Management am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Standard für die Diagnostik, Responseevaluation und Operationsplanung und nicht studienbedingt. Parallel erfolgt im Rahmen der klinischen Routine zur histologischen Sicherung eine bildgebungsgestützte Biopsie des Tumors. Im Rahmen dieser histologischen Sicherung erfolgen normalerweise 2-3 Probeentnahmen (PEs) aus dem Tumor. Für diese Studie sollen zusätzlich 1-2 PEs zur Etablierung der Patienten-individuellen Zellkultur gewonnen werden. Die ersten 2-3 Biopsien werden an die Pathologie versandt zur histologischen Aufarbeitung, die 1-2 weiteren Biopsien werden in Nährmedium in das VTG-Labor am Standort verbracht, wo die Etablierung der Patienten-individuellen Zellkultur erfolgt. Nach Eingang des pathologischen Ergebnisses erfolgt die Vorstellung



**Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie**

**Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Weitz**

des Falls im Tumorboard. Ergibt sich ein duktales Adenokarzinom des Pankreas in einem lokal fortgeschrittenen nicht fernmetastasierten sowie initial als nicht oder borderline resektabel eingeschätzten Stadium wird in der Regel die Empfehlung zur neoadjuvanten Therapie interdisziplinär ausgesprochen. In diesem Fall verbleiben die Patienten in der Studie. In allen anderen Fällen (primäre Resektion oder palliative Therapie) wird die Tumorzellkultur je nach Patientenwunsch entweder weitergeführt oder verworfen.

Die Patienten erhalten bei entsprechender Bestätigung der Indikation durch das Tumorboard eine Standardtherapie in neoadjuvanter Intention (Polychemotherapie, zur Zeit wird in der Regel das (m)FOLFIRINOX-Regime mit 3 Zyklen mit je 2 Gaben oder die Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Nab-Paclitaxel mit 3 Zyklen mit je 3 Gaben verabreicht). Studienspezifisch erfolgt vor, zu jedem neuen Zyklus und nach der neoadjuvanten Therapie vor der Operation eine Entnahme von maximal 30 ml zusätzlichem Blut im Rahmen einer Routineblutentnahme für die Exosom- und KRAS-Analysen. Unabhängig vom durch den behandelnden Onkologen konkret verabreichten Regime werden maximal zu 4 Routineabnahmen das zusätzliche studienspezifische Blut abgenommen. Anschließend erfolgt im Rahmen der klinischen Routine ein Re-Staging mittels CT-Thorax/Abdomen (mit Evaluation des Ansprechens entsprechend RECIST Kriterien) sowie ein PET-MRT (mit Evaluation des Ansprechens anhand der SUV-Werte). Im Falle eines erneuten Ausschlusses einer Fernmetastasierung und erneuter Bestätigung durch das Tumorboard erfolgt die chirurgische Exploration mit dem Ziel der R0-Resektion des Primärtumors. Das Präparat wird sodann von der Pathologie aufgearbeitet und der R-Status sowie der histologische Regressionsgrad festgelegt.

Daneben erfolgt die Erfassung klinischer Daten wie dem Datum der Erstdiagnose, dem initialen und postoperativen Tumorstadium, der applizierten systemischen neoadjuvanten/adjuvanten Therapie, der Art der erfolgten Primariusresektion sowie ggf. applizierte Rezidivtherapien. Des Weiteren werden studienspezifische unerwünschte Ereignisse (wie Nachblutungen nach der initialen histologischen Sicherung) dokumentiert.

## **3.2 Rekrutierung und Nachbeobachtung**

Die Rekrutierung der Patienten erfolgt in den onkologischen und chirurgischen Ambulanzen am Universitätsklinikum Dresden im Rahmen der initialen Therapieplanung bei neudiagnostiziertem Tumor des Pankreas, bei denen ein duktales Adenokarzinom wahrscheinlich ist und die ein initial fortgeschrittenes Stadium ohne Anhalt für Fernmetastasierung aufweisen.

Die geplante Rekrutierungsdauer beträgt 24 Monate, die Dauer der gesamten Studie beträgt 36 Monate. Anschließend erfolgt die weitere Nachbeobachtung der Patienten im Rahmen der Routinenachsorge über maximal 5 Jahre, um den Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs sowie das Gesamtüberleben zu erfassen.

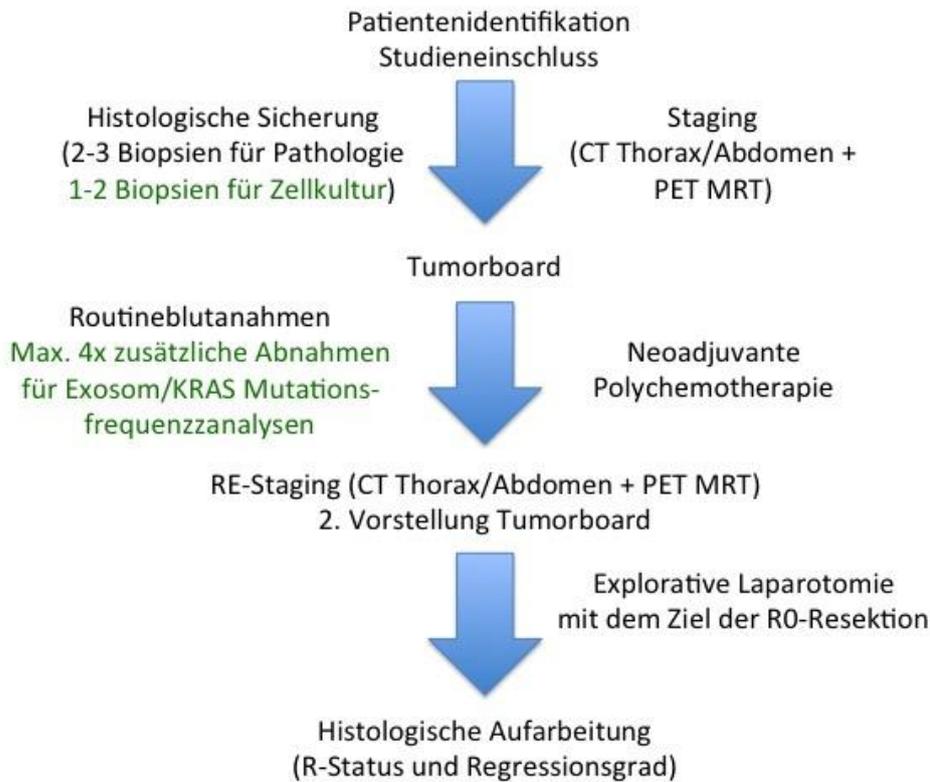


Abb. 1 Studiendesign. In grün sind die studienspezifischen Interventionen dargestellt.

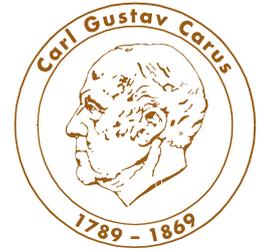
## 4. Einschlusskriterien

### Initiale Einschlusskriterien

- Bildgebend hochgradiger Verdacht auf einen Pankreastumor

### Spezifische Einschlusskriterien nach Staging/histologischer Sicherung:

- Histologisch gesichertes, irresektables oder borderline resektables duktales Adenokarzinom des Pankreas (cT3-4 cNx M0) entsprechend NCCN Guidelines oder dem Konsensus der International Study Group of Pancreatic Cancer (Bockhorn 2014)
- Ausschluss von Fernmetastasen durch Bildgebung von Thorax/Abdomen
- geplante Durchführung einer neoadjuvanten Systemtherapie
- Keine Kontraindikation gegen die Resektion des Primarius (allg. Operabilität gegeben)



- Keine Kontraindikationen zur Durchführung einer neoadjuvanten Systemtherapie
- Weibliche und männliche Patienten  $\geq 18$  Jahre
- ECOG-Score  $\leq 2$
- Patient ist in der Lage und bereit, schriftlich seine informierte Zustimmung zu geben und das Studienprotokoll einzuhalten.

Ausschlusskriterien:

- Patienten mit Rezidiv (mit oder ohne vorangegangener inkompletter/kompletter Tumorresektion)
- Patienten mit vorangegangener systemischer tumorspezifischer Therapie (wie Chemotherapie oder zielgerichtete Therapie)
- Patienten die in einer geschlossenen Einrichtung untergebracht sind

## 5. Datenerhebung und translationale Untersuchungen

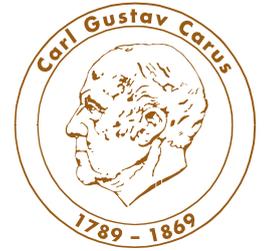
### 5.1 Datenerhebung und Datenschutz

Alle patientenbezogenen Daten werden in pseudonymisierter Form erfasst. Die Namen der Patienten und alle vertraulichen Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) sowie den Landesdatenschutzgesetzen von Sachsen. Eine Weitergabe von Patientendaten erfolgt ggf. nur in pseudonymisierter Form an berechnigte Personen. Dritte erhalten keinen Einblick in die Originalkrankenunterlagen. Die Patienten haben das Recht, über die gespeicherten Daten informiert zu werden. Die Daten werden unbefristet (mindestens 10 Jahre) gespeichert. Sollte ein Patient sein Einverständnis zurückziehen, wird mit den Daten entsprechend dem Wunsch des Patienten verfahren. Schließt der Patient eine Auswertung des schon gewonnenen Datenmaterials in pseudonymisierter Form aus, werden alle Daten vernichtet.

Die entnommenen Biopsien werden ebenfalls unmittelbar nach Probenentnahme pseudonymisiert, so dass der Name und weitere personenbezogene Daten nicht mehr erkennbar sind. Die Zuordnung der Proben zu betreffenden Person ist ausschließlich den Studienleitern sowie den weiteren Mitgliedern der Prüfgruppe möglich. Im Falle einer Publikation der gewonnenen Daten werden nur anonymisierte Daten veröffentlicht.

### 5.2 Ablauf der Probenentnahme

Im Rahmen der initialen histologischen Sicherung erfolgt die zusätzliche Entnahme der 1-2 studienspezifischen Tumorbiopsien. Diese werden als Frischmaterial unmittelbar in der Endoskopie in



**Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie**

**Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Weitz**

Nährmedium gebracht und anschließend ins Labor der VTG Chirurgie verbracht. Dort wird aus den Biopsien eine Patienten-spezifische Zellkultur initiiert.

Die Entnahme der zusätzlichen studienspezifischen 30 ml Blut erfolgt im Rahmen einer Routineblutentnahme vor Start der neoadjuvanten systemischen Therapie, vor jedem Zyklus sowie nach Abschluss der präoperativen Chemotherapie vor der Operation. Es erfolgen unabhängig vom verabreichten Polychemotherapie-Regime maximal 4 zusätzliche Blutabnahmen.

## 5.2.1 Patienten-spezifische Zellkulturen

Patienten-spezifische 3D Zellkulturen (im weiteren Organoiden genannt) stellen eine neuartige innovative Zellkulturmethode dar, die das Auswachsen von organspezifischen Stammzellen erlaubt (Sato 2009). Die Methode wurde sodann weiterentwickelt und erlaubt mittlerweile auch das Auswachsen von Krebsstammzellen aus Primärtumoren in Tumororganoiden (Sato 2011).

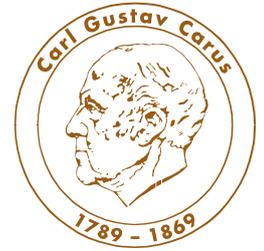
Die Gewebeprobe wird im Labor enzymatisch verdaut und in die spezifischen Kulturbedingungen zum Auswachsen von 3D Tumor-Organoiden eingebracht (Sato 2011). Durch regelmäßiges Splitten der Zellkultur wird eine Expansion der Organoidlinie erreicht. Sobald eine ausreichende Menge an Organoiden angezüchtet wurde, können molekularbiologische Analysen durchgeführt werden. Diese dienen der weiteren Charakterisierung der individuellen Linien. Unter anderem kann mittels eines Proliferationsassays die Sensitivität auf eine Behandlung mit Chemotherapeutika sowie weiterer Medikamente wie zielgerichtete Therapien als Mono- sowie in Kombinationstherapien ausgetestet werden. Hierbei wird insbesondere diejenige (Kombinations-)Chemotherapie getestet, die dem Studienpatienten, von dem die Organoidlinie abstammt, in neoadjuvanter Intention verabreicht wird. Die entsprechenden Methoden sind im VTG Labor in der AG Stange etabliert.

## 5.2.2 Exosomen

Exosomen sind kleine Nanovesikel mit einer Größe von 50-100nm, die sowohl von Krebszellen als auch von anderen Zelltypen sezerniert werden (Kahlert und Kalluri 2014). Sie tragen RNA, DNA und Proteine, die das molekulare Profil der Mutterzelle widerspiegeln. Kürzlich wurden Glypican-1 positive Exosomen als hoch-sensitiver diagnostischer Marker für eine nicht-invasive frühzeitige Diagnose und für das klinische Monitoring bei Patienten mit Pankreaskarzinom beschrieben (Melo 2015). Exosomen qualifizieren damit als eine neue Klasse von Biomarkern, um die Erkrankung zu erkennen oder im Verlauf zu beobachten. Die entsprechenden Methoden sind im VTG Labor in der AG Kahlert etabliert.

## 5.2.3 KRAS-Sequenzierung

KRAS-Mutationen sind eine Treibermutation beim Pankreaskarzinom und finden sich in >90% der Tumoren. Zirkulierende Tumor-DNA kann in Serumproben nachgewiesen werden und ist ein Maß für die Tumormasse (Thierry 2014). Unter Chemotherapie kann eine Abnahme der Mutationslast ein



Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Weitz

Therapieansprechen anzeigen (Misale 2012). Die Methode der KRAS-Mutationsanalysen ist durch PD Dr. Folprecht etabliert.

## 5.2.4 Lagerung des Biomaterials

Entnommene Tumorbiopsien, etablierte Zellkulturen und Blutproben werden unbefristet (über mindestens 10 Jahre) in den kooperierenden Arbeitsgruppen an der Chirurgischen Klinik und der Medizinischen Klinik in Dresden aufbewahrt. Im Rahmen von Forschungsk Kooperationen mit anderen universitären und außeruniversitären Einrichtungen ist eine Weitergabe von Biomaterial ohne klinische Daten möglich.

## 5.3 Unerwünschte Wirkungen, sonstige Risiken, Belastungen für den Studienteilnehmer

Eine Biopsieentnahme zur histologischen Sicherung ist Standard vor Therapieeinleitung beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas. Hierbei werden in der Regel 2-3 Stanzeln entnommen. Die Biopsie eines Pankreastumors ist insbesondere assoziiert mit einem Risiko für (Nach-)Blutungen, Verletzungen benachbarter Organe sowie der Induktion einer Pankreatitis. Eine zusätzliche Entnahme von 1-2 weiteren Stanzeln wird nur dann vorgenommen, wenn die ersten Routineentnahmen komplikationslos verlaufen sind. Eine Risikoerhöhung durch die 1-2 zusätzlichen Stanzeln durch einen etablierten Biopsiekanal außerhalb des Pankreas ist daher als sehr gering einzustufen.

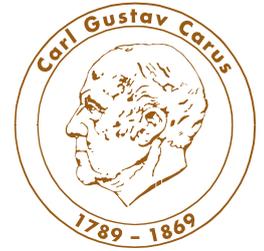
Studienbedingt erfolgt vor Start der neoadjuvanten systemischen Therapie, vor jedem Therapiezyklus sowie nach Abschluss derselben im Rahmen einer standardmäßigen Blutentnahme eine zusätzliche Abnahme von 30 ml Blut (maximal 4 Abnahmen). Die entsprechenden Risiken und Belastungen durch die zusätzliche Blutentnahme sind als extrem gering einzustufen.

## 5.4 Abbruchkriterien

Patienten können ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen oder Nachteilen für ihre weitere medizinische Versorgung zurückziehen. Sie können sich beim Ausscheiden aus der Studie entscheiden, ob das verwendete Material vernichtet werden soll oder nicht. Zusätzlich können die Patienten darüber entscheiden, ob die bereits erhobenen Daten vernichtet werden sollen oder nicht. Sofern bereits Proben des Patienten analysiert oder in Veröffentlichungen eingeflossen sind und eine Löschung nicht mehr vollständig möglich ist, erfolgt die Vernichtung des De-Pseudonymisierungsschlüssels.

## 5.5 Statistisches Design/Analyse

Es handelt sich um eine monozentrische, nicht randomisierte, interventionelle, unverblindete Pilotstudie mit rein explorativem Charakter. Neben der Erhebung der translationalen Analysen werden



**Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie**

**Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Weitz**

im Rahmen der Studie standardmäßige, klinische Daten im Rahmen der Tumornachsorge erhoben und archiviert.

Um den prädiktiven Wert eines Therapieansprechens im Organoidmodell, des Pankreaskarzinom-spezifischen Exosomgehalts und der KRAS-Mutationsfrequenz im Serum in Bezug auf das klinische Ansprechen beim Patienten (Nicht-Responder/Responder) zu untersuchen, wird die logistische Regression durchgeführt.

Das rezidivfreie Überleben ist definiert als die Zeitspanne ab Erstdiagnose bis zum Nachweis des Rezidivs bzw. dem Tod des Patienten. Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeitspanne ab Erstdiagnose des Tumors bis zum Tod des Patienten. Patienten ohne Rezidiv bzw. Todesereignis werden zum jeweiligen letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert.

Gemäss Dobbin und Simon (Dobbin, Biostatistics 2007) wird eine Fallzahl von 40 auswertbaren Patienten bei einer Ansprechrate von ca. 30% benötigt.

Bei einer Abbruchrate von ca. 50% aufgrund von fehlendem Tumorgewebe oder niedrigem Tumorzellengehalt in den Biopsien, werden ca. 80 Patienten zur Teilnahme benötigt. Unter der Annahme, dass etwa 20% der Patienten nach initialem Einschluss ausgeschlossen werden müssen (Drop out; z.B. Detektion von Fernmetastasen im Rahmen des Stagings nach Einschluss), werden etwa 100 Patienten initial eingeschlossen.

## 6. Ethische und rechtliche Aspekte

### 6.1 Aufklärung der Patienten und Gewebeentnahme

Die Entnahme weiterer Tumorbiopsien im Rahmen der routinemäßig durchgeführten histologischen Sicherung stellt eine risikoarme Untersuchung dar, schwere Nebenwirkungen, beispielsweise im Sinne einer Hb-relevanten Blutung, treten nur sehr selten auf. Die zusätzlichen Blutabnahmen sind nur wenig belastend, da sie ausschließlich im Rahmen von Routineabnahmen zusätzlich erfolgen.

Die Studienteilnehmer werden vor Studienbeginn schriftlich und mündlich über Wesen und Tragweite der geplanten Untersuchung, insbesondere über den möglichen Nutzen für ihre Gesundheit und eventuelle Risiken, aufgeklärt. Ihre Zustimmung wird durch Unterschrift auf der Einwilligungserklärung dokumentiert. Bei Rücktritt von der Studie wird der/die Patient/in gefragt, ob er/sie mit der Auswertung des Materials und der weiteren Speicherung der Daten einverstanden ist. Eine finanzielle Entschädigung für Studienteilnehmer erfolgt nicht.

### 6.2 Rechtliche Grundlagen

Der Untersuchungsplan wird vor Studienbeginn den Ethikkommissionen der Medizinischen Fakultät Dresden zur Begutachtung vorgelegt. Es wird nicht mit dem Einschluss von Patienten begonnen, bevor nicht das schriftliche Votum der Ethikkommission vorliegt.



Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Weitz

Die Namen der Patienten und alle anderen vertraulichen Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den Bestimmungen des Landesdatenschutzgesetzes Sachsen bzw. des Bundesdatenschutzgesetzes (LDSG Sachsen bzw. BDSG). Eine Weitergabe von Tumorgewebe/Blut erfolgt ggf. nur in pseudonymisierter Form. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalunterlagen. Die Untersuchung wird in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung sowie der Berufsordnung für Ärztinnen und Ärzte der Landesärztekammer Sachsen in der jeweils aktuellen Fassung durchgeführt.

Die Teilnahme der Patienten an der Studie ist freiwillig. Die Zustimmung für die Verwendung der Daten und der Gewebematerialien kann jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere medizinische Versorgung, zurückgezogen werden (siehe auch Punkt 5.5).

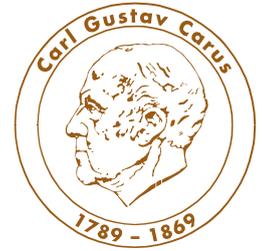
## 7. Unterschriften

Prof. Dr. med. T. Welsch

Datum .....

PD Dr. Dr. med. D. Stange

Datum .....



## 8. Literatur

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–E386

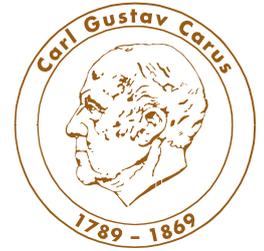
Neoptolemos JP, Stocken DD, Tudur Smith C, Bassi C, Ghaneh P, Owen E, Moore M, Padbury R, Doi R, Smith D, Büchler MW. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials. *Br J Cancer*. 2009 Jan 27;100(2):246-50.

Sadot E, Doussot A, O'Reilly EM, Lowery MA, Goodman KA, Do RK, Tang LH, Gönen M, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Kingham TP, Jarnagin WR, Allen PJ. FOLFIRINOX Induction Therapy for Stage 3 Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015 Oct;22(11):3512-21.

Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, Asbun HJ, Bassi C, Büchler M, Charnley RM, Conlon K, Cruz LF, Dervenis C, Fingerhutt A, Friess H, Gouma DJ, Hartwig W, Lillemoe KD, Montorsi M, Neoptolemos JP, Shrikhande SV, Takaori K, Traverso W, Vashist YK, Vollmer C, Yeo CJ, Izbicki JR; International Study Group of Pancreatic Surgery. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2014 Jun;155(6):977-88.

Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, Benson AB 3rd, Binder E, Cardin DB, Cha C, Chiorean EG, Chung V, Czito B, Dillhoff M, Dotan E, Ferrone CR, Hardacre J, Hawkins WG, Herman J, Ko AH, Komanduri S, Koong A, LoConte N, Lowy AM, Moravek C, Nakakura EK, O'Reilly EM, Obando J, Reddy S, Scaife C, Thayer S, Weekes CD, Wolff RA, Wolpin BM, Burns J, Darlow S. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Aug;15(8):1028-1061.

Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, Ryan DP, Deshpande V, McDonnell EI, Sabbatino F, Santos DD, Allen JN, Blaszkowsky LS, Clark JW, Faris JE, Goyal L, Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2015 Jan;261(1):12-7.



**Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie**

**Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Weitz**

Maréchal R, Bachet JB, Calomme A, Demetter P, Delpero JR, Svrcek M, Cros J, Bardier-Dupas A, Puleo F, Monges G, Hammel P, Louvet C, Paye F, Bachelier P, Le Treut YP, Vaillant JC, Sauvanet A, André T, Salmon I, Devière J, Emile JF, Van Laethem JL. Sonic hedgehog and Gli1 expression predict outcome in resected pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2015 Mar 1;21(5):1215-24.

Muckenhuber A, Berger AK, Schlitter AM, Steiger K, Konukiewitz B, Trumpp A, Eils R, Werner J, Friess H, Esposito I, Klöppel G, Ceyhan GO, Jesinghaus M, Denkert C, Bahra M, Stenzinger A, Sprick MR, Jäger D, Springfield C, Weichert W. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Subtyping using the Biomarkers Hepatocyte Nuclear Factor-1A and Cytokeratin-81 Correlates with Outcome and Treatment Response. *Clin Cancer Res.* 2017 Nov 3.

Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011 May 12;364(19):1817-25.

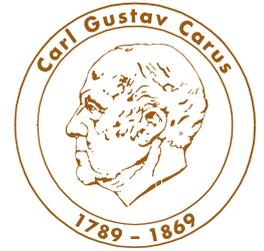
Sato T, Vries RG, Snippert HJ, van de Wetering M, Barker N, Stange DE et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature.* 2009;459:262-5

Sato T, Stange DE, Ferrante M, Vries RG, Van Es JH et al. Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium. *Gastroenterology.* 2011;141:1762-72

Kahlert C, Kalluri R. Exosomes in tumor microenvironment influence cancer progression and metastasis. *J Mol Med (Berl).* 2013 Apr;91(4):431-7. doi: 10.1007/s00109-013-1020-6. Epub 2013 Mar 22..

Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, Fernandez AF, Gammon ST, Kaye J, LeBleu VS, Mittendorf EA, Weitz J, Rahbari N, Reissfelder C, Pilarsky C, Fraga MF, Piwnicka-Worms D, Kalluri R. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer. *Nature.* 2015 Jul 9;523(7559):177-82.

# Universitätsklinikum Carl Gustav Carus



**Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie**

**Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Weitz**

Thierry AR, Mouliere F, El Messaoudi S, Mollevi C, Lopez-Crapez E, Rolet F, Gillet B, Gongora C, Dechelotte P, Robert B, Del Rio M, Lamy PJ, Bibeau F, Nouaille M, Lorient V, Jarrousse AS, Molina F, Mathonnet M, Pezet D, Ychou M. Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutations from circulating tumor DNA. *Nat Med.* 2014 Apr;20(4):430-5.

Misale S, Yaeger R, Hobor S, Scala E, Janakiraman M, Liska D, Valtorta E, Schiavo R, Buscarino M, Siravegna G, Bencardino K, Cercek A, Chen CT, Veronese S, Zanon C, Sartore-Bianchi A, Gambacorta M, Gallicchio M, Vakiani E, Boscaro V, Medico E, Weiser M, Siena S, Di Nicolantonio F, Solit D, Bardelli A. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature.* 2012 Jun 28;486(7404):532-6.