

Radio-/Chemotherapie des Pankreaskarzinoms

Nicht-randomisierte, monozentrische, stratifizierte Phase-II-Studie

EudraCT-Nummer: 2009-011968-11

Kurzbezeichnung: PaCa

Final Report (Summary)

December 2015

Revised: February 2020

Sponsor:

Technische Universität Dresden, 01069 Dresden, Germany

Principal Investigator:

Prof. Dr. med. habil. Robert Grützmann

Authors of this Final Report:

Uta Schwanebeck⁽¹⁾, Dr. med. Carolin Zimmermann⁽²⁾,

⁽¹⁾TU Dresden, Medizinische Fakultät, Koordinierungszentrum für Klinische Studien,

⁽²⁾Universitäts Krebs Centrum, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Tel. 0351/458 5134

Start and Finish of the Trial

27.01.2011 bis 30.12.2014 (Studienabbruch)

1. Sponsor	Technische Universität Dresden
2. Finished Products	Investigational medicinal products (IMP) <ul style="list-style-type: none"> • Gemzar • Eloxatin
3. Active Substances	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin • Oxaliplatin
4. Individual Study Table	n.a.
5. Title	Radio-/Chemotherapie des Pankreaskarzinoms (Prüfplan Version 2.0 F vom 30.1.2012- bestehend aus Prüfplan Version 1.5 F vom 3.3.2010 + Amendment 1 vom 8.2.2012)
6. Principal Investigator	Prof. Dr. med. habil. Robert Grützmann Universitätsklinikum Erlangen, Chirurgische Klinik Postfach 2306 91012 Erlangen Tel: 09131 85 33201 Fax: 09131 85 36595 Email: Robert.Gruetzmann@uk-erlangen.de
7. Study Centres	Universitäts KrebsCentrum Dresden Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
8. Publication	none
9. Study Period	27.01.2011 bis 30.12.2014 (Studienabbruch) Abbruchgründe: zu wenig Ressourcen bei der Studierendurchführung, massive Rekrutierungsprobleme
10. Phase of development	Phase 2
11. Objectives	<p><u>Primäres Ziel</u></p> <p>Ermittlung der Responserate auf die Radio-/Chemotherapie anhand des im PET-CT ermittelten SUV, Response bei Abnahme um 30% vom Ausgangswert</p> <p><u>Sekundäre Ziele der Prüfung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsfreie 1- und 3-Jahres-Überlebensrate • Toxizitäten (Common Toxicity Criteria) • R0-Resektionsrate • Häufigkeit der perioperativen Morbidität und Mortalität • Ermittlung der Ansprechraten im MRT mittels ADC-perf und ADC-diff • Ermittlung der Ansprechraten mittels RECIST-Kriterien • Erfassung der Gesamtüberlebenszeit • Lebensqualität vor, während und nach der Therapie

12. Methodology and Individual Study Table**Behandlungsplan für Patienten mit resektablem Adenokarzinom des Pankreaskopfes mit Bezeichnung der Visiten**

laut Prüfplan	laut CRF	im Abschlussbericht
Screeningvisite (Tag -28 bis 0)	V0	V0
Visite 1 (Tag 1)	V1-1	V1
Visite 2 (Tag 2)	V1-2	V1.2
Visite 3 (Tag 8)	V1-3	
Visite 4 (Tag 15)	V1-4	
Visite 5 (Tag 21)	V1-5	V1.5
Visite 6 (Tag 28 bis Woche 9)	V2-1 bis V2-5	V2
Visite 7 (Woche 9 bis 10)	V2-6	V2.6
Visite 8 (eine Woche präoperativ)	V3	
Visite 9 (Operation, Woche 14 bis 15)	V4	
Visite 10 (Woche 21)	V5	V5
Visiten 11a bis 11d (ab Woche 23 bis 25) adjuvante Chemotherapie	V6	
Visite 12 (Abschlussvisite – maximal 30 Tage nach letzter Applikation der Studienmedikation)	V7	V7
Follow up Visiten (3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30 und 36 Monate nach Visite 12)	V8	V8

Behandlungsplan für Patienten mit irresektablem Adenokarzinom des Pankreaskopfes

laut Prüfplan	laut CRF	im Abschlussbericht
Screeningvisite (Tag -28 bis 0)	V0	V0
Visite 1 (Tag 1)	V1-1	V1
Visite 2 (Tag 2)	V1-2	V1.2
Visite 3 (Tag 8)	V1-3	
Visite 4 (Tag 15)	V1-4	
Visite 5 (Tag 21)	V1-5	V1.5
Visite 6 (Tag 28 bis Woche 9)	V2-1 bis V2-5	V2
Visite 7 (Woche 9 bis 10)	V2-6	V2.6
Visite 8 (therapiefreies Intervall)	V3	
Visiten 9a bis 9f (Erhaltungskemotherapie)	V6	

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="633 190 1031 315">Visite 10 (Abschlussvisite – maximal 30 Tage nach letzter Applikation der Studienmedikation)</td> <td data-bbox="1031 190 1236 315">V7</td> <td data-bbox="1236 190 1393 315">V7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="633 315 1031 416">Follow up Visiten (3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30 und 36 Mona- te nach Visite 12)</td> <td data-bbox="1031 315 1236 416">V8</td> <td data-bbox="1236 315 1393 416">V8</td> </tr> </table>	Visite 10 (Abschlussvisite – maximal 30 Tage nach letzter Applikation der Studienmedikation)	V7	V7	Follow up Visiten (3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30 und 36 Mona- te nach Visite 12)	V8	V8
Visite 10 (Abschlussvisite – maximal 30 Tage nach letzter Applikation der Studienmedikation)	V7	V7					
Follow up Visiten (3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30 und 36 Mona- te nach Visite 12)	V8	V8					
13. Number of Patients	<p>Geplante Fallzahl: 70 Gescreente Patienten: 49 Eingeschlossene Patienten: 25 Drop-outs: Metastasen bei Diagnosestellung, keine histologische Sicherung möglich, andere Histologie, Zweitmalignom bei Diagnosestellung</p>						
14. Diagnosis and Main Criteria for Inclusion	<p>Prüfplan Version 1.5 Final</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit potentiell resektablem und irresektablem, nicht metastasiertem histologisch gesichertem Adenokarzinom des Pankreaskopfes/-körpers, Stadium I-III nach UICC 1997. Die Sicherung erfolgt endosonographisch-bioptisch. Wenn dies nicht möglich ist, wird die Sicherung durch eine perkutane, CT- oder Ultraschall-gesteuerte Punktion angestrebt • Lokalisation im Pankreaskopf/-körper <p>Prüfplan Version 2.0F</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit potentiell resektablem und irresektablem, nicht metastasiertem histologisch gesichertem Adenokarzinom des Pankreas, Stadium I-III nach UICC 1997, welches technisch bestrahlbar ist. Die histologische Sicherung erfolgt entsprechend der Tumorlokalisierung mit dem dafür am besten geeigneten Verfahren. Somit kann die Sicherung entweder durch endosonographisch, CT- oder Ultraschallgestützte Punktion erfolgen <p>Analysierte Datensätze: n=25 Liste der aus der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossenen Patienten: 01-07, 01-31, 01-40, 01-46 (Grund: keine PET-Untersuchung durchgeführt); Patient 01-38 (Grund: PET-Untersuchung nicht verwertbar) Ausgewertet wird die Gesamtstichprobe. Es gibt keine „per protocol“-Auswertung (unvollständige Beobachtungen bei 23 von 25 Patienten).</p> <p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit potentiell resektablem und irresektablem, nicht metastasiertem histologisch gesichertem, technisch bestrahlungsfähigen Adenokarzinom des Pankreas (V, Stadium I-III nach UICC 1997. Die Sicherung erfolgt endosonographisch- 						

	<p>bioptisch. Wenn dies nicht möglich ist, wird die Sicherung durch eine perkutane, CT- oder Ultraschall-gesteuerte Punktion angestrebt</p> <ul style="list-style-type: none"> • technisch bestrahlungsfähiges Adenokarzinom des Pankreas • in der Bildgebung nachweisbarer Pankreastumor • männliche und weibliche Patienten im Alter ab 18 Jahren • Karnofsky-Index ≥ 80 (80 – normale Leistungsfähigkeit, geringe Krankheitssymptome) • schriftliche Einwilligung der teilnehmenden Person nach erfolgter Aufklärung
15. Test product	<p>Es wurde nur Handelsware verwendet. Die Medikamente wurden intravenös verabreicht (s. 16.) Batch numbers sind nicht verfügbar.</p>
16. Duration of Treatment	<p>Prüfpräparat: Gemcitabin Dosis: 1. Chemotherapie 1000mg/m² KOF Applikationsform: i.v. Applikation Frequenz: Tag 1 und Tag 15 Dauer der Therapie: 1 Zyklus (1 Monat)</p> <p>2. Kombinierte Radio-/Chemotherapie 300mg/m² KOF Applikationsform: i.v. Applikation Frequenz: Tag 1, 8, 15, 22, 29 Dauer der Therapie: 5 Wochen</p> <p>3. Adjuvant 1000mg/m² KOF Applikationsform: i.v. Applikation Frequenz: Tag 1, Tag 8, Tag 15 und Wdh. Tag 29 Dauer der Therapie: 6 Zyklen</p> <p>4. Erhaltungskemotherapie 1000mg/m² KOF Applikationsform: i.v. Applikation Frequenz: 2-wöchentlich Dauer der Therapie: insgesamt 6 Gaben</p> <p>Prüfpräparat: Oxaliplatin Dosis: 1. Chemotherapie 100mg/m² KOF Applikationsform: i.v. Applikation Frequenz: Tag 1 und Tag 15 Dauer der Therapie: 1 Zyklus (1 Monat)</p> <p>2. Kombinierte Radio-/Chemotherapie keine Applikation von Oxaliplatin</p> <p>3. Adjuvant keine Applikation von Oxaliplatin</p> <p>4. Erhaltungskemotherapie 100mg/m² KOF Applikationsform: i.v. Applikation Frequenz: 2-wöchentlich Dauer der Therapie: insgesamt 6 Gaben</p>

17. Reference Therapy	entfällt
18. Criteria for Evaluation	<p>Primäre Zielgröße Die primäre Zielgröße stellt der im PET-CT ermittelte SUV (Standard Uptake Value) dar. Der Standard Uptake Value ist ein Parameter, welcher die Anreicherung von FDG in einer bestimmten Region (ROI) als semiquantitativen Wert widerspiegelt. Bei einer Abnahme des SUVs um mindestens 30% werden die Patienten als Responder und bei einer Abnahme um weniger als 30% als Non-Responder eingestuft.</p> <p>Sekundäre Zielgrößen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsfreie 1- und 3-Jahres-Überlebensrate • Toxizitäten (Common Toxicity Criteria) • R0-Resektionsrate • Häufigkeit der perioperativen Morbidität und Mortalität • Ermittlung der Ansprechraten im MRT mittels ADC-perf und ADC-diff • Ermittlung der Ansprechraten mittels RECIST-Kriterien • Erfassung der Gesamtüberlebenszeit • Lebensqualität vor, während und nach der Therapie
19. Statistical Methods	<p>Fallzahlplanung In dieser klinischen Prüfung wird eine Responderrate von 15 % erwartet. Bei einem einseitigen 95%igen Konfidenzintervall mit einer unteren Grenze von 7,5 % benötigt man 62 auswertbare Patienten. Geht man davon aus, dass 10 % der Patienten nach der Operation kein duktales Adenokarzinom aufweisen und damit in der Studie nicht beurteilt werden sollen, müssen 70 Patienten rekrutiert werden.</p> <p>Konfirmatorische Datenanalyse Für die Responderate wird ein einseitiges 95% Konfidenzintervall berechnet.</p> <p>Explorative Datenanalyse Die sekundären Zielparameter werden explorativ ausgewertet. Dabei werden die sekundären Endpunkte entsprechend ihrem Skalen-Niveau analysiert: Für stetige Endpunkte werden Mittelwerte und Konfidenzintervalle, für kategoriale Endpunkte absolute und geeignete relative Häufigkeit zur Verwendung kommen. Überlebensanalysen werden nach Kaplan-Meier berechnet. Die statistischen Auswertungen erfolgen mit dem Programmsystem SPSS, Version 23 und dem Programm SAS System für Windows, Version 9.2.</p>
20. Summary/Conclusions	Das duktales Pankreaskarzinom macht etwa 3 % aller malignen Erkrankungen aus. Gekennzeichnet ist diese Erkrankung vor allem durch eine schlechte Prognose mit 1- und 5-Jahresüberlebensraten von 25 % und weniger als 8 %.(Ahmed, Vaitkevicius et al. 2000; Lühr 2005; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2013) Ursächlich für die hohe Mortali-

tätsrate sind einerseits das Fehlen einer spezifischen Frühsymptomatik und andererseits die frühzeitige und aggressive Metastasierung.(Löhr 2005) Aufgrund dessen sind die therapeutischen Möglichkeiten äußerst eingeschränkt. Wegen des bereits häufig lokal fortgeschrittenen Tumorleidens können den betroffenen Patienten nur noch palliative Therapiekonzepte angeboten werden. Dies führt dazu, dass vor allem neue innovative neoadjuvante Therapiekonzepte geprüft werden. Eine derartige präoperative Therapie bietet den Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen und somit meist irresektablen Tumorleiden eine therapeutische Alternative. Bei Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie ist im Verlauf häufig noch eine kurative R0-Resektion möglich. Aufgrund dessen erfolgte an der Universitätsklinik Dresden die Initiierung der Therapiestudie DDPaCa-041 – Radio-/Chemotherapie des Pankreaskarzinoms. Mit dieser klinischen Prüfung sollte einerseits die Sicherheit und Durchführbarkeit der neoadjuvanten Therapie und andererseits die bildgebenden Verfahren, PET-CT und DWI-MRT, hinsichtlich der Evaluation des Therapieansprechens, geprüft werden. Die DDPaCa-041-Studie wurde als nicht randomisierte, monozentrische, stratifizierte Phase-II-Studie geplant.

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung konnte gezeigt werden, dass zur Beurteilung des Therapieansprechens die Durchführung einer PET-CT durchaus von Nutzen ist. Die DWI-MRT spielt zur Beurteilung des Ansprechens nach den im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten keine Rolle. Es konnten keine signifikanten Veränderungen aufgezeigt werden. Im Bezug auf die neoadjuvante Radio-/Chemotherapie lässt sich konstatieren, dass diese insgesamt eine gut verträgliche Alternative darstellt. Durch diese Vorbehandlung konnte Patienten mit einem initial irresektablen Befund die Resektion ermöglicht werden.

Eine der wichtigsten Limitationen dieser klinischen Prüfung ist das Studiendesign. Die DDPaCa-041-Studie wurde als nicht-randomisierte, monozentrische Phase-II-Studie geplant. Um die Effektivität einer Therapie zu vergleichen, ist jedoch nur eine randomisiert-kontrollierte Studie aussagekräftig. Aufgrund des hier vorliegenden Studiendesigns ist zudem die Patientenzahl zur Beurteilung einer statistischen Signifikanz nicht ausreichend.

Ein weiterer Schwachpunkt der Studie sind die Beobachtungszeiträume der Patienten. Da aufgrund der schlechten Rekrutierung die Studie vor Erreichen der geplanten Fallzahl beendet wurde, sind die Beobachtungszeiträume nicht identisch. Somit wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode die Überlebenszeitanalyse durchgeführt.

Die bereits erwähnte schlechte Rekrutierung kann multifaktoriell begründet werden. Einerseits wurde im Rahmen dieser Studie ein monozentrisches Design gewählt. Durch einen multizentrischen Ansatz kann die Rekrutierung deutlich verbessert werden.

	<p>Des Weiteren könnte eine Verbesserung der Rekrutierung unter anderem durch forcierte Werbung z.B. Flyer in niedergelassenen Arztpraxen und intensiverer Internetwerbung, erreicht werden. Die Patientenrekrutierung ist maßgeblich für das Erreichen der Studienpopulation verantwortlich. Somit sollten bei der Planung einer weiteren Studie diese Aspekte intensiver berücksichtigt werden.</p> <p>In der DD-PaCa-041-Studie war die histologische Sicherung ein weiterer wichtiger limitierender Aspekt. Trotz der Anwendung verschiedener Verfahren, wie der endosonographisch-gestützten, der sonographisch- oder CT-gestützten Punktion, konnte in einigen Fällen die histologische Sicherung nicht erfolgen. Dies hatte wiederum den Ausschluss eigentlich geeigneter Patienten von der klinischen Prüfung zur Folge. Trotz eines interdisziplinären und entsprechend erfahrenen Teams ist die histologische Sicherung in Einzelfällen nicht möglich.</p> <p>Unter Beachtung der aufgeführten Limitationen sollte eine Optimierung bei weiteren Studienplanungen möglich sein.</p>
21. Date of Report	December, 2015; revised February, 2020

Attachment

<p>Darstellung der Demographie und Baseline-Charakteristika</p>	<p>Ausgewertet wurden die Daten von 25 Patienten. Von denen. Es wurden 10 Männer und 15 Frauen eingeschlossen.</p> <p>Geschlechtsverteilung:</p> <table border="1" data-bbox="633 1518 957 1608"> <tr> <td>maennlich</td> <td>10 (40 %)</td> </tr> <tr> <td>weiblich</td> <td>15 (60 %)</td> </tr> </table> <p>Altersverteilung (männlich, weiblich, gesamt)</p> <table border="1" data-bbox="633 1711 1323 1899"> <thead> <tr> <th>Alter</th> <th>N</th> <th>Mittelwert</th> <th>95% CI</th> <th>Min</th> <th>Max</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>maennlich</td> <td>10</td> <td>62,20</td> <td>55,99...68,41</td> <td>46</td> <td>72</td> </tr> <tr> <td>weiblich</td> <td>15</td> <td>67,67</td> <td>64,08...71,25</td> <td>54</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>gesamt</td> <td>25</td> <td>65,48</td> <td>62,28...68,68</td> <td>46</td> <td>75</td> </tr> </tbody> </table> <p>Das mittlere Alter in dieser klinischen Prüfung belief sich auf insgesamt 65,48 Jahre. Die weiblichen Patienten hatten ein mittleres Alter von 67,67 und die männlichen Patienten von 62,20 Jahren.</p>	maennlich	10 (40 %)	weiblich	15 (60 %)	Alter	N	Mittelwert	95% CI	Min	Max	maennlich	10	62,20	55,99...68,41	46	72	weiblich	15	67,67	64,08...71,25	54	75	gesamt	25	65,48	62,28...68,68	46	75
maennlich	10 (40 %)																												
weiblich	15 (60 %)																												
Alter	N	Mittelwert	95% CI	Min	Max																								
maennlich	10	62,20	55,99...68,41	46	72																								
weiblich	15	67,67	64,08...71,25	54	75																								
gesamt	25	65,48	62,28...68,68	46	75																								

Systolischer Blutdruck

Syst. BD	N	Mittelwert	95% CI	Min	Max
maennlich	7	127,86	109,92...145,79	110	162
weiblich	12	129,33	120,78...137,89	110	160
gesamt	19	128,79	121,37...136,21	110	162

Diastolischer Blutdruck

Diast. BD	N	Mittelwert	95% CI	Min	Max
maennlich	7	80,43	66,28.. .94,57	60	106
weiblich	13	80,67	74,92.. .86,41	65	100
gesamt	19	80,58	75,13.. .86,03	60	106

Herzfrequenz

Puls	N	Mittelwert	95% CI	Min	Max
maennlich	7	80,71	57,94.. .103,49	50	128
weiblich	12	73,00	67,05.. .78,95	60	89
gesamt	19	75,84	67,92.. .83,77	50	128

Body Mass Index

BMI	N	Mittelwert	95% CI	Min	Max
maennlich	8	23,56	21,68.. .25,45	19,69	25,31
weiblich	15	24,50	22,73.. .26,28	19,20	28,84
gesamt	23	24,18	22,93.. .25,43	19,20	28,84

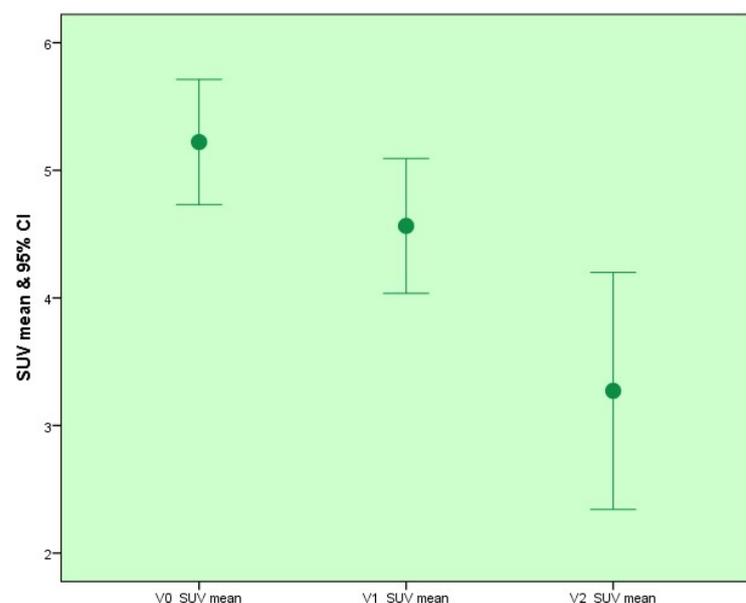
Darstellung Wirksamkeit**Ergebnisse Wirksamkeit****Primärer Zielparameter Responserate SUV (PET)**

95% CI einseitig gesamt	Rate p	n	Intervall- breite	untere Intervall- grenze
Response unter Berücksichtigung von SUV mean	47,40%	19	0,1884	28,56%
Response unter Berücksichtigung von SUV max	85,00%	20	0,1313	71,87%

Die Responserate (definiert als beste Response, d.h. Abnahme des im 2. oder 3. PET-CT erhobenen SUV-mean bzw. SUV-max um mindestens 30% zum Ausgangs PET CT) beträgt für SUV-mean 47,4% (9 von 19 Patienten). Daraus ergibt sich eine untere Intervallgrenze für das einseitige 95% Konfidenzintervall von 28,6%. Ziel der Studie war eine Responserate von 15%, die deutlich übertroffen wurde.

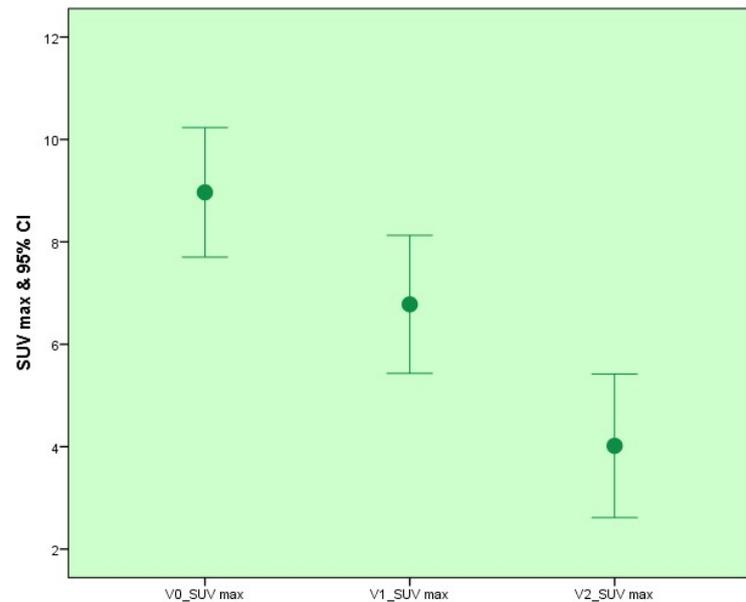
Die Responserate nach obiger Definition für SUV-max beträgt 85,0% (17 von 20 Patienten). Daraus ergibt sich eine untere Intervallgrenze für das einseitige 95% Konfidenzintervall von 71,9%.

	V0_SUV mean	V1.5_SUV mean	V2.6_SUV mean
Mittelwert	4,78	4,18	3,27
N	24	20	14
SD	1,35	1,34	1,61
Min	0,00	0,00	0,00
Max	6,80	6,10	5,50



Verlauf SUV mean für Patienten mit PET zu V0, V1.5 und V2.6 (n=12)

	V0_SUV_max	V1.5_SUV_max	V2.6_SUV_max
Mittelwert	8,14	6,05	4,02
N	25	21	15
SD	3,03	2,79	2,53
Min	0,00	0,00	0,00
Max	14,10	13,10	11,00



Verlauf SUV max für Patienten mit PET zu V0, V1.5 und V2.6 (n=13)

Sekundäre Zielparameter ADC, AMC, APC, (MRT)

Im MRT wurden die Parameter ADC (apparent diffusion coefficient), AMC (apparent micromotion coefficient) und APC (apparent perfusion coefficient) ermittelt. Der ADC (apparent diffusion coefficient) wird mit der folgenden Formel berechnet:

$$ADC = \frac{1}{b} \ln\left(\frac{S_0}{S_b}\right)$$

Für die Berechnung werden mindestens zwei b-Werte benötigt. Ein b-Bild muss dafür ohne Diffusionswichtung sein. Der b-Wert repräsentiert den Diffusionsfaktor und die Stärke des Diffusionsgradienten. Der ADC beschreibt die Diffusion von Wassermolekülen. Er ist abhängig von der Wasserbeweglichkeit im Intra- und Extrazellularraum, von dem relativen Volumen in beiden Räumen, von der Zellmembran sowie von makromolekularen Komponenten und der Permeabilität. Der ADC korreliert mit der Zellularität. Niedrige ADC-Werte werden z.B. bei fibrotischen Tumoren beobachtet. Wohingegen hohe ADC-Werte in nekrotischem Gewebe gemessen werden. In der folgenden Tabelle sind die ADC-Werte angegeben. Es zeigt sich eine nur sehr geringe Veränderung des Wertes.

	V0_mean ADC	V1.2_mean ADC	V1.5_mean ADC	V2.6_mean ADC
Mittelwert	1,36	1,31	1,35	1,50
N	19	18	18	18
SD	0,22	0,21	0,22	0,29
Min	0,86	0,78	0,78	0,86
Max	1,78	1,67	1,68	2,12

Während der Therapie war ein leichter Anstieg des AMC zu verzeichnen.

	V0_mean AMC	V1.2_mean AMC	V1.5_mean AMC	V2.6_mean AMC
Mittelwert	1,55	1,50	1,55	1,83
N	21	20	20	18
SD	0,26	0,19	0,23	0,23
Min	1,03	1,15	1,01	1,17
Max	2,14	1,91	1,93	2,25

Während der Therapie ist ein leichter Anstieg des APC zu sehen. Der APC trifft eine Aussage über die Gefäßdichte der untersuchten Region.

	V0_mean APC	V1.2_mean APC	V1.5_mean APC	V2.6_mean APC
Mittelwert	1,88	1,85	1,94	2,44
N	18	18	18	17
SD	0,38	0,30	0,50	0,42
Min	1,14	1,54	0,88	1,67
Max	2,65	2,63	2,86	3,21

RECIST- messbare und nicht messbare Läsionen (in PET und MRT)

Die objektivierbare Beurteilung des Ansprechens auf eine Therapie anhand bildgebender Verfahren erfolgte mittels der RECIST-Kriterien.(Duffaud and Therasse 2000)

RECIST messbare Läsionen	V1.2_ MRT	V1.5_ PET	V1.5_ MRT	V2.6_ PET	V2.6_ MRT
Komplette Remission					1 (4%)
Partielle Remission				1 (4%)	3 (12%)
Stable Disease	21 (84%)	3 (12%)	18 (72%)	1 (4%)	15 (60%)
Progressive Disease	1 (4%)		2 (8%)		
keine An- gaben	3 (12%)	22 (88%)	5 (20%)	23 (92%)	6 (24%)

RECIST nicht messbare Läsionen	V1.2_ MRT	V1.5_ PET	V1.5_ MRT	V2.6_ PET	V2.6_ MRT
Komplette Remission			1 (4%)		1 (4%)
Stable Disease	2 (8%)		3 (12%)	1 (4%)	2 (8%)
Progressive Disease	4 (16%)		2 (8%)		
keine An- gaben	19 (76%)	25 (100%)	19 (76%)	24 (96%)	22 (88%)

EORTC- Lebensqualität vor/während und nach der Therapie

Die Beurteilung der Lebensqualität erfolgte anhand des EORTC-QLQ3.0-Fragebogen. In der folgenden Tabelle ist der Mittelwert der Punktzahl der zusammengefassten Lebensqualitätsbögen aufgeführt.

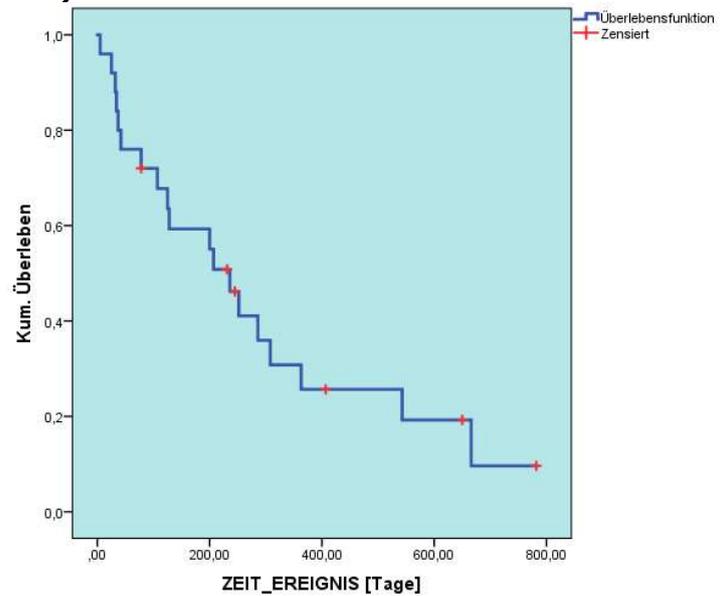
EORTC gesamt	V0 Pkte	V1 Pkte	V2 Pkte	V5.0 Pkte	V7.0 Pkte	V8.0 Pkte
Mittel- wert	61,42	60,50	65,60	79,50	53,00	43,00
N	19	8	15	2	4	1
SD	10,10	9,24	11,93	13,44	9,20	
Min	39	52	42	70	44	43
Max	78	76	91	89	64	43

Resektabilität

Nach erfolgter neoadjuvanter Therapie konnten 16 Patienten einer Operation zugeführt werden. Davon konnte in 12 Fällen eine onkologische Resektion durchgeführt werden. Die onkologische Operation erfolgte in Abhängigkeit der Tumorlokalisation als PPPD, Kausch-Whipple-Operation, Pankreatektomie oder Pankreaslinksresektion. Bei vier Patienten musste die Operation aufgrund schnellschnitthistologisch gesicherter Metastasen oder Peritonealkarzinose sowie bei ausgedehnter Infiltration der Mesenterialwurzel als Exploration beendet werden.

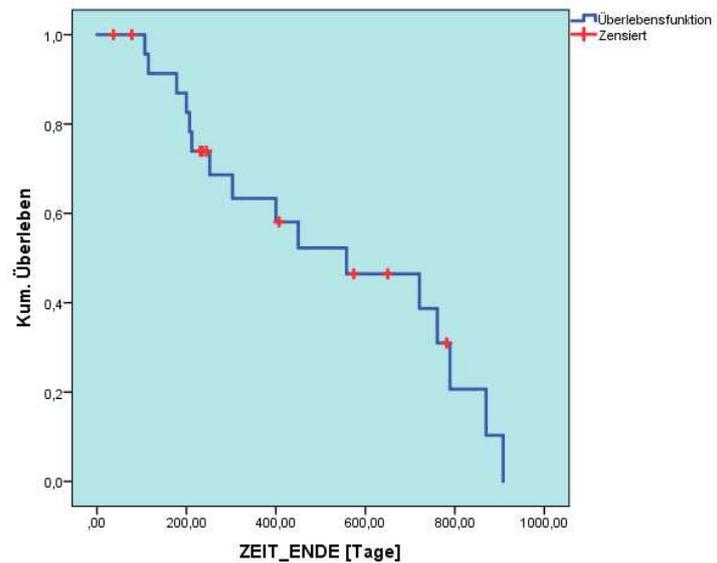
Resektabilität	V0	V3.0	V4.0
irresektabel	13 (52,0%)	2 (7,7%)	4 (15,4%)
resektabel	3 (12,0%)	3 (11,5%)	12 (46,2%)
fraglich resektabel	9 (36,0%)	13 (50%)	
keine Angaben		8 (30,8%)	10 (38,5%)

Krankheitsfreies Überleben (ohne Tumorprogression)



Krankheitsfreie 1-Jahres Rate: 0,257 s.e. 0,095
 Krankheitsfreie 2-Jahres Rate: 0,096 s.e. 0,082
 Mittelwert: 289,8 Tage; 95%-CI: [184,6 ... 395,0 Tage]
 Median: 236 Tage; 95%-CI: [161,4 ... 310,6 Tage]

Gesamtüberleben



1-Jahres Überlebensrate: 0,634 s.e. 0,105
 2-Jahres Überlebensrate: 0,387 s.e. 0,118
 Mittelwert: 533,0 Tage; 95%-CI: [403,9 ... 662,1 Tage]
 Median: 558 Tage; 95%-CI: [188,7 ... 927,3 Tage]

Resektionsrate

Von den 16 operierten Patienten erwiesen sich 12 (48%) als resektabel und 4 (16%) als irresektabel.

	N	Prozent
irresektabel	4	16,0
resektabel	12	48,0
keine Angabe	9	36,0
Gesamt	25	100,0

Darstellung der Sicherheit**Häufigkeit der perioperativen Morbidität und Mortalität (30 Tage ab OP-Datum)**

In diesem Zeitraum traten bei 13 von 16 operierten Patienten 32 unerwünschte Ereignisse auf. Davon waren 14 mild, 9 mäßig, 2 schwer, 2 lebensbedrohlich und eins tödlich. 4 unerwünschte Ereignisse wurden nach CTC-Grad eingeteilt. Davon hatte eines den CTC-Grad 1 und 3 den CTC-Grad 2.

Siehe auch angehängte Tabelle „Häufigkeit der perioperativen Morbidität und Mortalität (30 Tage ab OP-Datum)“.

AEs

Bei 23 Patienten traten insgesamt 388 AEs auf. 75 davon wurden nach Intensität und 313 nach dem CTC-Schweregrad beurteilt. Bei den 75 nach Intensität beurteilten AEs waren 61 (81,3%) mild oder mäßig. 13 (17,3%) von ihnen waren schwer, lebensbedrohlich oder tödlich. Bei den 313 nach CTC-Schweregrad beurteilten AEs hatten 171 (54,6%) den Grad 1, 94 (30,0%) den Grad 2 und 44 (14,1%) den Grad 3 und 4 (1,3%). Die Einteilung der AE- bzw. SAE-Zeitpunkte erfolgte nach folgender Regel:

Patienten mit OP

Präoperativ: vor OP

Perioperativ: von OP an bis 30 Tage danach

Postoperativ: ab 31 Tage nach OP

Patienten ohne OP

Präoperativ: Visite1 bis 153 Tage danach

Postoperativ: ab 154 Tage nach Visite1

AE Intensität	AE_ZEITPKT			Gesamt
	präop od. <Tag 154	peri-operativ	postop od. >=T154	
mild	7	14	9	30
maessig	16	9	6	31
schwer	5	2	1	8
lebensbedr.	0	2	0	2
Tod	0	1	2	3
n. beurteilb.	1	0	0	1
Gesamt	29	28	18	75

CTC-Schweregrad	AE_ZEITPKT			Gesamt
	präop od.<Tag 154	peri-operativ	postop od. >=T154	
1	117	1	53	171
2	56	3	35	94
3	20	0	24	44
4	4	0	0	4
Gesamt	197	4	112	313

SAEs

Bei 20 Patienten traten insgesamt 48 SAEs auf. 35 davon wurden nach Intensität und 13 nach dem CTC-Schweregrad beurteilt. Bei den 36 nach Intensität beurteilten SAEs waren 21 (58,3%) mild oder mäßig. 14 (38,9%) von ihnen waren schwer, lebensbedrohlich oder tödlich. Bei den 12 nach CTC-Schweregrad beurteilten SAEs hatte 1 (8,3%) den Grad 1, 3 (25,0%) den Grad 2, 6 (50,0%) den Grad 3 und 2 (16,7%) den Grad 4.

Siehe auch angehängte Tabelle „Übersicht über aufgetretene SAEs“.

AE Intensi- tät	SAE_ZEITPKT			Gesamt
	präop od. <Tag 154	peri- operativ	postop od. >=T154	
mild	2	1	3	6
maessig	3	7	5	15
schwer	4	2	0	6
lebensbedr.	0	2	0	2
Tod	1	1	4	6
n. beurteilb.	1	0	0	1
Gesamt	11	13	11	36

CTC-Schwere- grad	SAE_ZEITPKT		Gesamt
	präop od.<T154	peri- operativ	
1	1	0	1
2	2	1	3
3	6	0	6
4	1	0	2
Gesamt	12	1	12

Todesfälle

Während der Studie verstarben 16 von 25 Patienten (64%). Bei 81,3% von ihnen war die Todesursache tumorbedingt. Von den in die Studie eingeschlossenen Männern verstarben 8 (80%), von den Frauen ebenfalls 8 (53,3%).

Siehe auch angehängte Tabelle „Todesfälle“.

Todesursache	männlich	weiblich	Gesamt
tumorbedingt	8 (100%)	5 (62,5%)	13 (81,3%)
therapiebedingt	0	1 (12,5%)	1 (6,3%)
sonstige	0	1 (12,5%)	1 (6,3%)
keine Angabe	0	1 (12,5%)	1 (6,3%)
Gesamt	8	8	16

ERGEBNISSE WIRKSAMKEIT

Evaluierung des Ansprechens mit PET-CT und DWI-MRT

Aufgrund der weiterhin ausgesprochen schlechten Prognose des Pankreaskarzinoms ist es notwendig neue Therapieverfahren zu evaluieren. Zur frühzeitigen Beurteilung der Effektivität einer z.B. neoadjuvanten Therapie ist die Evaluation von Methoden zum Therapiemonitoring notwendig. Somit könnte die Therapie individuell an den Verlauf der Tumorerkrankung angepasst werden.

Zur Evaluation des Ansprechens der durchgeführten neoadjuvanten Therapie wurden im Rahmen der DDPaCa-041-Studie die PET-CT und die DWI-MRT durchgeführt. Für die primäre Diagnostik des Pankreaskarzinoms spielt die FDG-PET aufgrund der ungenügenden Spezifität und Sensitivität mit 61 – 94 % und 85 – 97 % nur eine untergeordnete Rolle.(Gambhir, Czernin et al. 2001; Wang, Yang et al. 2014) Die PET-CT findet als Therapiemonitoring in individuellen Fällen Anwendung. Die Hauptaufgabe der PET-CT ist allerdings die Detektion von Fernmetastasen. In der vorliegenden klinischen Prüfung wurde ein PET-CT im Rahmen des Screenings, nach Beendigung der Chemotherapie und schließlich nach Beendigung der Radio-/Chemotherapie durchgeführt. Es erfolgte die Auswertung der Daten von 20 Patienten. Als Responder in der PET-CT wurden 17 (85 %) Patienten und als Non-Responder 3 Patienten (15 %) identifiziert. Die PET-CT stellt einen guten Parameter zur Beurteilung eines metabolischen Ansprechens dar. Dies konnte bereits bei zahlreichen anderen Tumorentitäten gezeigt werden.(Ben-Haim and Ell 2009) Mithilfe der PET-CT ist es gut möglich Patienten mit einem progredienten Tumorleiden zu selektionieren und somit frühzeitig alternativen Therapieverfahren zuzuführen. Auch in dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die PET-CT ein gutes Gesamtkörperscreening ermöglicht. Die Patienten mit einem Progress der Tumorerkrankung konnten frühzeitig entdeckt werden. Somit ist durch ein engmaschiges Monitoring der Therapie ein individuelles Anpassen dieser möglich.

Da bei malignen Tumoren des Pankreas eine ausgeprägte desmoplastische Reaktion vorliegt ist eine deutliche Abnahme der Tumorgöße in der CT nicht zu erwarten.(Mahadevan and Von Hoff 2007) Jedoch kann bedingt durch diese Desplomasie ein mögliches Ansprechen auf eine Therapie schlecht beurteilt werden. Dies kann häufig zu Missinterpretationen im Rahmen des Restagings führen. Aufgrund dessen wird zunehmend der Einsatz der DWI-MRT geprüft.

Die diffusionsgewichtete MRT ist ein Pulssequenz-Verfahren, das über die extra- und intrazelluläre Wasserbewegung Auskunft geben kann.(Lee, Byun et al. 2008; Padhani, Liu et al. 2009) Dies ist abhängig von der thermischen Energie und dem Vorhandensein von Zellmembranen. Das Signal ändert sich z.B. in Abhängigkeit von der Zellzahl. Im Vergleich zu entzündlichen Prozessen können somit Tumoren mit einer hohen Zelldichte ein höheres DWI-Signal aufweisen.(Padhani, Liu et al. 2009) Wenn Tumoren eine höhere Zelldichte in der initialen Bildgebung aufweisen, ist es denkbar, dass mit der DWI-MRT auch die Beurteilung des Ansprechens auf eine Therapie möglich sein könnte. Um das DWI-Signal zu messen, werden Signale mit unterschiedlichen b-Werten aufgenommen. Anhand dieser Bilder werden so genannte DWI-Volumina initial und in der Verlaufskontrolle bestimmt.

Eine subtile Beurteilung des Ansprechens in der DWI-MRT ist anhand der im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten nicht möglich. Der ADC-Wert (apparent diffusion coefficient) wies einen nahezu konstanten Verlauf während der Therapie auf. Der Mittelwert des ADCmean vor Therapie wurde mit 1,36 und nach Therapie mit 1,50 ermittelt. Es konnte kein signifikanter Unterschied vor und nach der Therapie gesehen werden. Auch der ADC-perf und der AMC zeigten nur geringe Veränderung im Therapieverlauf. Bei beiden Parametern kam es zu einem leichten Anstieg.

Möglicherweise könnte sich anhand der Änderung der Zellularität einer Raumforderung und der damit verbundenen Änderung des ADC eine Aussage über die Therapieeffizienz treffen lassen.(Herneth, Guccione et al. 2003) Die Veränderungen auf zellulärer Ebene treten im Vergleich zu den bildmorphologischen Veränderungen, wie Tumorgöße, deutlich eher auf.(Thoeny and Ross 2010)

Es lässt sich allerdings konstatieren, dass bisher keine ausreichenden Erfahrungen in Hinsicht auf die DWI-MRT und das Therapiemonitoring beim Pankreaskarzinom vorliegen. Für eine subtilere Beurteilung sind Studien mit einer deutlich höheren Patientenzahl notwendig. Aus der durchgeführten klinischen Prüfung kann somit abgeleitet werden, dass die DWI-MRT bisher kein Standardverfahren in der Diagnostik und für das Therapiemonitoring des Pankreaskarzinoms darstellt.

Chirurgische Parameter

Von den 25 eingeschlossenen Patienten konnten nach neoadjuvanter Therapie 16 Patienten der Operation zugeführt werden. Bei 12 Patienten (48 %) konnte eine onkologische Resektion durchgeführt werden. 4 der explorierten Patienten wiesen eine Infiltration der Mesenterialwurzel, Lebermetastasen oder eine Peritonealkarzinose auf.

Bei 58 % erfolgte die PPPD (Pylorus erhaltende Pankreaskopfresektion). 2 Patienten wurden aufgrund eines deutlich fortgeschrittenen Befundes mit einer Pankreatektomie behandelt. In zwei weiteren Fällen wurde bei einem Pankreasschwanzkarzinom die Pankreaslinksresektion durchgeführt. Die klassische Kausch-Whipple-Operation erhielt ein Patient. Anhand des prozentualen Anteils der Pfortaderresektionen mit 83 % lässt sich konstatieren, dass in dieser klinischen Prüfung vor allem Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Tumorleiden behandelt wurden.

In der durchgeführten klinischen Prüfung erfolgten bei vier Patienten arterielle Resektionen. Bei einem Patienten kam es zum Auftreten einer schwerwiegenden Komplikation im Sinne einer aktiven Blutung aus der A. hepatica. Trotz notfallmäßiger interventioneller Stentung der Leckage verstarb der Patient an den Folgekomplikationen des hämorrhagischen Schocks.

Im Rahmen der DDPaCa-041-Studie wurden bei 10 von den 12 resezierten Patienten venöse Resektionen durchgeführt. Dies ist unter anderem ein Hinweis für ein lokal fortgeschrittenes Tumorleiden.

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung kam es zum Auftreten klassischer Komplikationen, wie dem Delayed Gastric Emptying, einer Anastomoseninsuffizienz, Wundheilungsstörungen und zwei Arosionsblutungen.

Histopathologisch bestand in 82 % ein ypT3-Befund. Lymphknoten waren bei einem Patienten befallen. Diese geringe Anzahl an Lymphknotenmetastasen kann wahrscheinlich auf die neoadjuvante Therapie zurückgeführt werden. Das histopathologische Ansprechen wurde nach Le Scodan et al. beurteilt. (Le Scodan, Mornex et al. 2008) Von den 12 onkologisch operierten Patienten wiesen jeweils 4 Patienten ein moderates und major Ansprechen, 1 Patient ein komplettes Ansprechen und 3 Patienten nur ein geringes Ansprechen auf. Dies korrelierte unter anderem mit dem beobachteten Ansprechen im PET-CT.

Schlussfolgernd ist anhand der chirurgischen Parameter zu sehen, dass es sich in fast allen Fällen um lokal weit fortgeschrittene Tumoren, die initial keiner Resektion zugänglich wären, handelte.

Anhand der erhobenen Daten lässt sich generell konstatieren, dass durch eine neoadjuvante Therapie auch Patienten mit einem lokal deutlich fortgeschrittenen Tumorleiden eine R0-Resektion ermöglicht werden kann. Zudem wurde ersichtlich, dass eine arterielle Resektion aufgrund der schwerwiegenden Komplikationen nur in ausgewählten Einzelfällen durchgeführt werden sollte. Venöse Infiltrationen stellen keine Kontraindikation zur Resektion dar.

Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie

In die DD-PaCa-041-Studie wurden insgesamt 25 Patienten eingeschlossen. Im initialen Staging wurden die Tumoren von 13 Patienten (50 %) als irresektabel, von 10 Patienten (38,5 %) als fraglich resektabel und von 3 Patienten (12 %) als resektabel eingestuft. Nach erfolgter neoadjuvanter Therapie erfolgte die Beurteilung nach den RECIST-Kriterien.(Duffaud and Therasse 2000) Bei 4 % der Patienten zeigte sich eine komplette Remission. Drei weitere Patienten wiesen eine partielle Remission auf. Bei 60 % der Studienpopulation stellte sich ein stable disease dar. Somit ergibt sich eine Rate der Therapieansprecher von 16 % (partielle und komplette Response). Die hohe Rate an den Patienten mit einem stable disease kann durch die moderate Zytotoxizität von Gemcitabine und Oxaliplatin erklärt werden. Durch Anwendung anderer mehr effektiver Kombinationstherapien, wie FOLFIRINOX, können möglicherweise höhere Ansprechraten erzielt werden.(Conroy, Gavaille et al. 2013)

Die mediane Overall Survival der klinischen Prüfung DD-PaCa-041 betrug 18,33 Monate. Die 1-Jahres-Überlebensrate wurde mit 63,4 % und die 2-Jahres-Überlebensrate mit 38,7 % ermittelt. Dies spiegelt die bisher frustrierten Ergebnisse der neoadjuvanten Therapie wider. Somit konnten in dieser klinischen Prüfung vergleichbare Ergebnisse zu anderen Studien erzielt werden. In der bereits zitierten Metaanalyse von Gillen et al. wurde das mediane Überleben nach neoadjuvanter Therapie gefolgt von der onkologischen Resektion in der Gruppe der resektablen Tumoren mit 23,3 Monaten und in der Gruppe der irresektablen Tumoren mit 20,5 Monaten angegeben.(Gillen, Schuster et al. 2010) Aufgrund der schlechten Überlebensraten des aggressiven Pankreaskarzinoms bedarf es der Evaluation weiterer innovativer Therapiekonzepte.

ERGEBNISSE SICHERHEIT

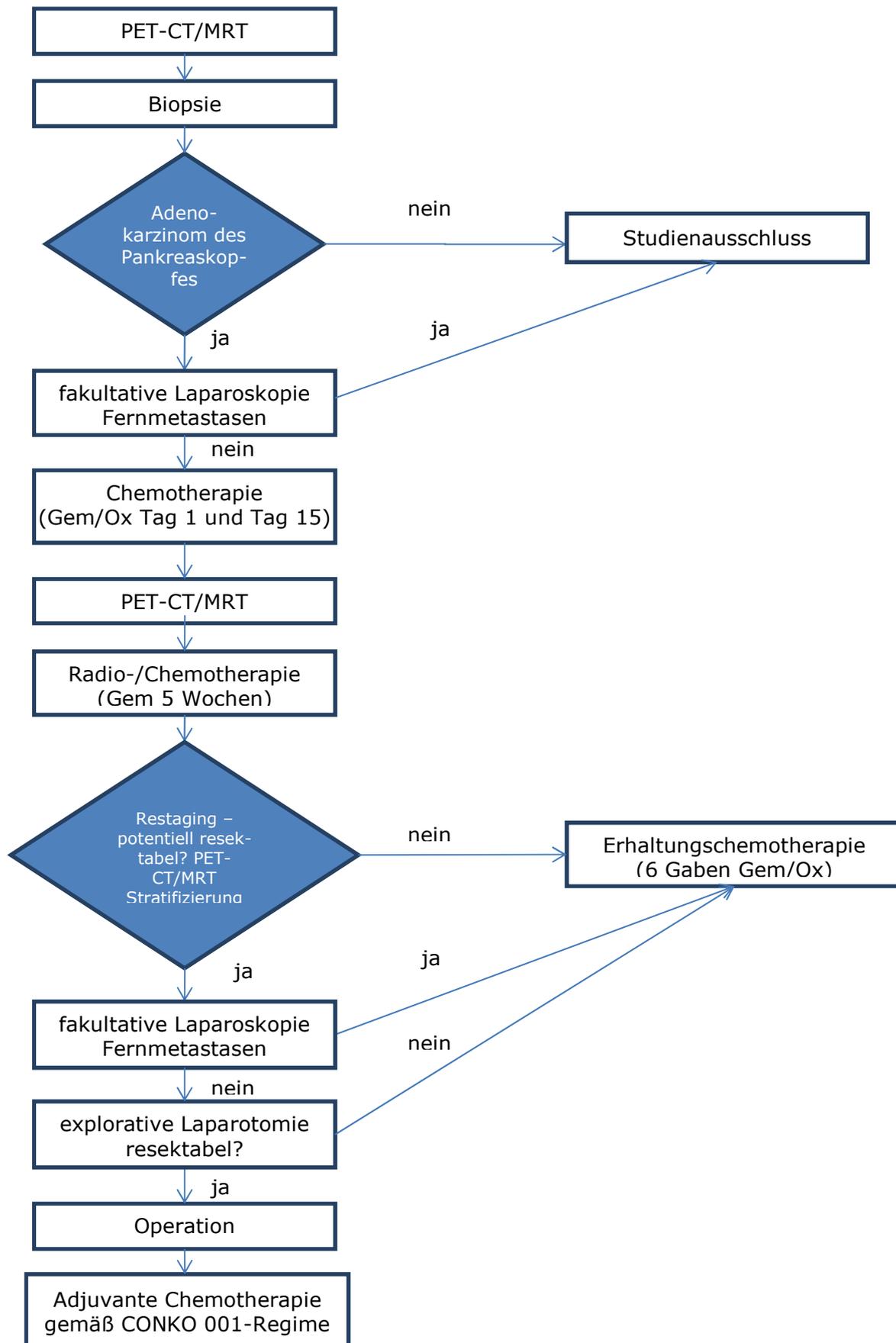
Trotz der zahlreichen, theoretischen Vorteile einer neoadjuvanten Therapie, wie das Downsizing des Tumors, Verminderung der karzinompositiven Schnittränder und der Lymphknotenmetastasen, gibt es bisher kein etabliertes Therapieschema. In der 2011 publizierten Metaanalyse von Gillen et al. wurden zahlreiche randomisierte, prospektive und retrospektive Studien zur neoadjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms analysiert.(Gillen, Schuster et al. 2010) Es konnte schließlich kein signifikanter Unterschied bezogen auf die Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen werden. Jedoch wurde gezeigt, dass die Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Tumorleiden nach neoadjuvanter Therapie gefolgt von der kurativen Resektion vergleichbare Überlebenszeiten aufwiesen, wie die Patienten, die initial eine kurative Resektion gefolgt von einer adjuvanten Therapie erhielten.

Trotzdem wird in der aktuellen S3-Leitlinie keine Empfehlung für eine neoadjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms ausgesprochen. „Eine neoadjuvante Strahlentherapie, Strahlenchemotherapie oder Chemotherapie ist derzeit beim Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht indiziert“ (Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 3, Konsens).(Seufferlein, Porzner et al. 2013)

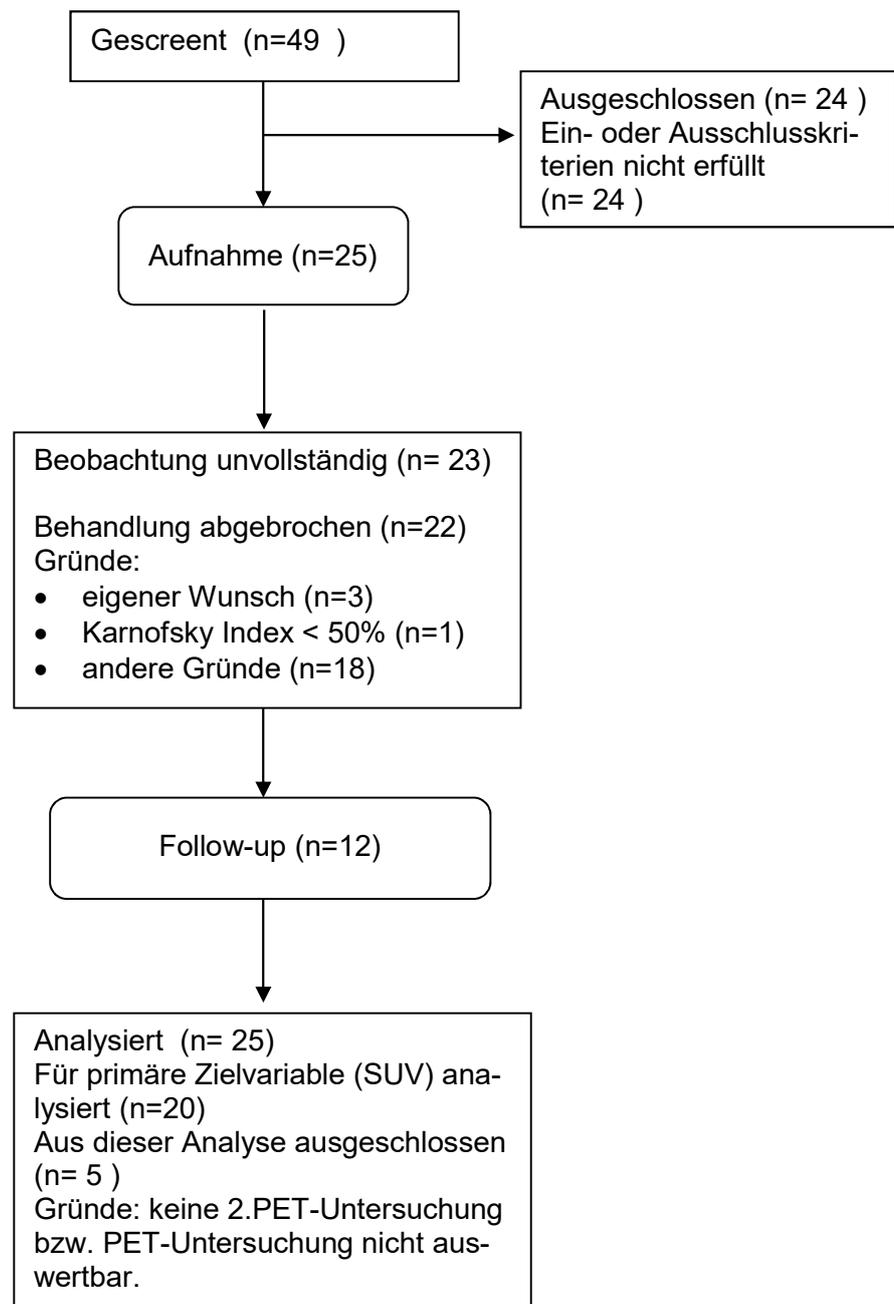
Im Rahmen der DDPaCa-041-Studie kam eine bereits in vielen Studien geprüfte Studienmedikation zum Einsatz. Die neoadjuvante Therapie wurde mit Gemcitabine und Oxaliplatin durchgeführt. Unter der Chemotherapie bestehend aus Gemcitabine und Oxaliplatin sowie unter der kombinierten Radio-/Chemotherapie mit Gemcitabine kam es zum Auftreten von insgesamt 388 AEs auf. 75 davon wurden nach Intensität und 313 nach dem CTC-Schweregrad beurteilt. Bei den 75 nach Intensität beurteilten AEs waren 61 (81,3%) mild oder mäßig. 13 (17,3%) von ihnen waren schwer, lebensbedrohlich oder tödlich. Bei den 313 nach CTC-Schweregrad beurteilten AEs hatten 171 (54,6%) den Grad 1, 94 (30,0%) den Grad 2 und 44 (14,1%) den Grad 3 und 4 (1,3%).

Insgesamt traten 48 SAEs auf. 35 davon wurden nach Intensität und 13 nach dem CTC-Schweregrad beurteilt. Bei den 36 nach Intensität beurteilten SAEs waren 21 (58,3%) mild oder mäßig. 14 (38,9%) von ihnen waren schwer, lebensbedrohlich oder tödlich. Bei den 12 nach CTC-Schweregrad beurteilten SAEs hatte 1 (8,3%) den Grad 1, 3 (25,0%) den Grad 2, 6 (50,0%) den Grad 3 und 2 (16,7%) den Grad 4.

Zu den am häufigsten beobachteten Toxizitäten zählten hämatologische Auffälligkeiten, wie die Leuko- und Neutropenie. Den größten Anteil mit 26 % machten die Grad 2 Leukopenien aus. Während der Therapie kam es zum gehäuften Auftreten von Cholangitiden sowie Cholezystitiden. Diesbezüglich wurden drei Grad 2 und drei Grad 3 Toxizitäten beobachtet. In zwei Fällen kam es zum Auftreten von Grad 4 Toxizitäten im Sinne einer perforierten Cholezystitis und Cholangitis assoziierten Sepsis. Ein Patient mit perforierter Cholezystitis musste aufgrund dieser schwerwiegenden Toxizität aus der klinischen Prüfung ausgeschlossen werden. Selten kam es zum Auftreten von gastrointestinalen Toxizitäten. Während der klinischen Prüfung kam es zu keinem Auftreten einer Neurotoxizität im Sinne einer Oxaliplatin assoziierten Neuropathie. Grad 5 Toxizitäten wurden während der klinischen Prüfung nicht beobachtet. Somit lässt sich konstatieren, dass diese neoadjuvante Kombinationstherapie eine gut verträgliche Alternative darstellt. Auch in anderen Studien, die eine Kombination von Gemcitabine und Oxaliplatin prüften, konnten ähnliche Ergebnisse und Beobachtungen gezeigt werden. (Kim, Ben-Josef et al. 2013; O'Reilly, Perelshteyn et al. 2014) Somit stellt die Kombinationstherapie aus Gemcitabine und Oxaliplatin gefolgt von einer kombinierten Radio-/Chemotherapie mit Gemcitabine eine gut verträgliche und mit nur geringen hochgradigen Toxizitäten verbundene Therapiealternative dar.

Flussdiagramm

CONSORT Flow Diagramm



Häufigkeit der perioperativen Morbidität und Mortalität (30 Tage ab OP-Datum)

Label	AdEv_TERM	Schweregrad oder CTC-Grad	AdEv_Beginn	AdEv_Ende	ABSTAND_OP_AE_ in Tagen
01 - 01	Vd.a. Anastomoseninsuffizienz der Pancreatico-Jejunostomie	mild	29.05.2011	05.06.2011	6
01 - 01	postoperative Wundheilungsstörung lateraler Wundpol	mild	29.05.2011	10.06.2011	6
01 - 01	postoperativer Hb-Abfall	mäßig	26.05.2011	01.06.2011	3
01 - 01	Pleuraergüsse bds.	mild	29.05.2011	08.06.2011	6
01 - 02	Pleuraergüsse bds	mild	11.06.2011	11.06.2011	3
01 - 02	Delayed Gastric Emptying	mäßig	13.06.2011	24.06.2011	5
01 - 02	Lymphfistel	mäßig	09.06.2011	08.07.2011	1
01 - 04	Erbrechen, Bridenileus	schwer	21.01.2012	01.12.2012	4
01 - 04	Harnwegsinfekt	mild	01.02.2012	06.02.2012	15
01 - 04	Anämie	mild	03.02.2012	04.02.2012	17
01 - 04	Wundheilungsstörung	mild	06.02.2012	11.02.2012	20
01 - 04	interenterische abgekapselte Flüssigkeitsverhalte	schwer	09.02.2012	11.02.2012	23
01 - 04	Diarrhoe	mäßig	07.02.2012	andauernd	21
01 - 04	Anämie	mild	10.02.2012	10.02.2012	24
01 - 04	Anämie	mild	14.02.2012	14.02.2012	28
01 - 05	Delayed Gastric Emptying	mäßig	17.01.2012	10.02.2012	8
01 - 05	Anämie	mild	12.01.2012	13.01.2012	3
01 - 21	Delayed Gastric Emptying	mäßig	20.03.2013	26.03.2013	2
01 - 23	Diarrhoe	mild	25.05.2013	andauernd	3
01 - 27	postoperative Lymphfistel	mild	09.08.2013	22.08.2013	0
01 - 29	Anämie	CTC-Grad 2	31.08.2013	andauernd	3
01 - 38	Blutung A. hepatica mit konsekutivem hämorrhagischem Schock	Tod	14.02.2014	14.02.2014	30
01 - 38	Wundheilungsstörung	mild	20.01.2014	20.01.2014	5
01 - 38	Wundheilungsstörung, Platzbauch	mäßig	26.01.2014	02.02.2014	11
01 - 41	rezidivierende Pleuraergüsse	mäßig	15.05.2014	18.06.2014	2
01 - 42	Thrombopenie	CTC-Grad 1	01.04.2014	07.04.2014	29
01 - 42	Neutropenie	CTC-Grad 2	01.04.2014	07.04.2014	29
01 - 43	Magenwandnekrose	lebensbedrohlich	16.05.2014	16.05.2014	8
01 - 43	hämorrhagischer Schock bei Pseudoaneurysma der A. lienalis	lebensbedrohlich	24.05.2014	27.05.2014	16
01 - 44	Cholangitis	mäßig	25.05.2014	02.06.2015	30
01 - 44	Magenausgangsstenose	CTC-Grad 2	27.04.2014	13.05.2014	2
01 - 44	Wundheilungsstörungen	mild	28.04.2014	10.07.2014	3

Übersicht über aufgetretene SAEs

Label	SAE	Intensität	SAE_Beginn	SAE_Ende	SAE_Kausalität	SAE_Zeitpunkt
01 - 01	Cholangitis	schwer	08.02.2011	22.02.2011	nein	präop od.<T154
01 - 01	Leukopenie	CTC_SG= 4	08.02.2011	13.02.2011	unwahrscheinlich	präop od.<T154
01 - 01	Cholezystitis	CTC_SG= 3	10.02.2011	10.02.2011	nein	präop od.<T154
01 - 01	Insuffizienz Gallengangsstent	CTC_SG= 3	16.05.2011	17.05.2011	nein	präop od.<T154
01 - 02	Delayed Gastric Emptying	maessig	13.06.2011	24.06.2011	nein	perioperativ
01 - 02	Lymphfistel	maessig	09.06.2011	08.07.2011	nein	perioperativ
01 - 04	Erbrechen, Bridenileus	schwer	21.01.2012	01.12.2012	nein	perioperativ
01 - 04	interenterische abgekapselte Flüssigkeitsverhalte	schwer	09.02.2012	11.02.2012	wahrscheinlich	perioperativ
01 - 04	Lebermetastasierung	Tod	02.02.2014	02.02.2014	nein	postop od.>=T154
01 - 05	GAVE Syndrom	maessig	28.03.2012	30.03.2012	nein	postop od.>=T154
01 - 05	Delayed Gastric Emptying	maessig	17.01.2012	10.02.2012	nein	perioperativ
01 - 07	Sepsis	CTC_SG= 3	27.02.2012	06.03.2012	nein	präop od.<T154
01 - 07	Lymphknotenschwellung links inguinal	mild	22.03.2012	26.03.2012	nein	präop od.<T154
01 - 08	Cholangitis	CTC_SG= 2	18.04.2012	25.04.2012	nein	präop od.<T154
01 - 08	perforierte Cholezystitis	schwer	18.04.2012	27.04.2012	nein	präop od.<T154
01 - 10	Cholangitis bei DHC-Stentinsuffizienz	mild	15.11.2012	19.11.2012	nein	postop od.>=T154
01 - 10	Unterbauchbeschwerden	mild	07.08.2013	09.08.2013	nein	postop od.>=T154
01 - 10	Aszites	mild	16.10.2013	22.10.2013	nein	postop od.>=T154
01 - 16	paraneoplastische Lungenarterienembolie bds. und 2 Etagen-TVT links und 1 Etagen-TVT rechts	maessig	16.08.2012	18.08.2012	nein	präop od.<T154
01 - 16	Asthenia, exsiccosis, infection	CTC_SG= 3	22.08.2012	29.08.2012	wahrscheinlich	präop od.<T154
01 - 20	generalisierter epileptischer Anfall	maessig	02.03.2013	08.03.2013	nein	präop od.<T154
01 - 20	obere Gastrointestinalblutung bei Ösophagusvarizen III Grades	maessig	17.05.2013	24.05.2013	nein	postop od.>=T154
01 - 20	AZ-Verschlechterung im Rahmen der Grunderkrankung	Tod	20.06.2013	25.06.2013	nein	postop od.>=T154
01 - 21	Delayed Gastric Emptying	maessig	20.03.2013	24.03.2013	nein	perioperativ
01 - 23	Tumorkachexie, Allgemeinzustandsverschlechterung	Tod	02.04.2014	04.04.2014	nein	postop od.>=T154

Label	SAE	Intensität	SAE_Beginn	SAE_Ende	SAE_Kausalität	SAE_Zeitpunkt
01 - 25	obere GIB, Ulcus duodeni Blutung	schwer	10.05.2013	13.05.2013	nein	präop od.<T154
01 - 25	aszendierende Cholangitis mit Leberabszess, AZ-Verschlechterung	Tod	17.07.2013	27.07.2013	nein	präop od.<T154
01 - 29	Vd.a. neu aufgetretene Lebermetastase	nicht beurteilbar	15.07.2013	01.08.2013	nein	präop od.<T154
01 - 31	akute Sigmadivertikulitis	CTC_SG= 2	11.06.2013	20.06.2013	nein	präop od.<T154
01 - 31	Harnstau	CTC_SG= 1	11.06.2013	andauernd	nein	präop od.<T154
01 - 38	Cholangitis	mild	22.11.2013	26.11.2013	nein	präop od.<T154
01 - 38	Wundheilungsstörung, Platzbauch	maessig	26.01.2014	02.02.2014	nein	perioperativ
01 - 38	Blutung A. hepatica mit konsekutivem hämorrhagischem Schock	Tod	14.02.2014	14.02.2014	nein	perioperativ
01 - 40	akalkulöse Cholezystitis, Fieber, Schüttelfrost	CTC_SG= 3	22.10.2013	18.11.2013	nein	präop od.<T154
01 - 41	Hyperkaliämie, Hyperglykämie, AZ-Verschlechterung	CTC_SG= 4	23.01.2014	27.01.2014	unwahrscheinlich	präop od.<T154
01 - 41	Cholangitis bei Stentverschluss	maessig	30.03.2014	30.03.2014	nein	präop od.<T154
01 - 41	rezidivierende Pleuraergüsse	maessig	15.05.2014	18.06.2014	nein	perioperativ
01 - 43	Divertikulitis colosigmoidaler Übergang	CTC_SG= 3	31.12.2013	06.01.2014	moeglich	präop od.<T154
01 - 43	Uebelkeit	schwer	08.03.2014	11.03.2014	moeglich	präop od.<T154
01 - 43	Magenwandnekrose	lebensbedrohlich	16.05.2014	16.05.2014	nein	perioperativ
01 - 43	hämorrhagischer Schock bei Pseudoaneurysma der A. lienalis	lebensbedrohlich	24.05.2014	27.05.2014	nein	perioperativ
01 - 43	Leberinsuffizienz	Tod	21.07.2014	21.07.2014	nein	postop od.>=T154
01 - 43	Leberabszess, Unterbauchabszess	maessig	18.06.2014	18.06.2014	nein	postop od.>=T154
01 - 43	erneute Leberabszesse, Nahtinsuffizienz Magen	maessig	01.07.2014	03.07.2014	nein	postop od.>=T154
01 - 44	Cholangitis	maessig	25.05.2014	02.06.2015	nein	perioperativ
01 - 44	Magenausgangsstenose	CTC_SG= 2	27.04.2014	13.05.2014	nein	perioperativ
01 - 44	Wundheilungsstörungen	mild	28.04.2014	10.07.2014	nein	perioperativ
01 - 50	diffuse Blutungen des Gastrointestinaltraktes bei Angiektasien	maessig	25.11.2014	15.12.2014	nein	postop od.>=T154

Übersicht über aufgetretene Todesfälle

Label	Todesdatum	Todesursache
01 - 01	15.06.2013	tumorbedingt
01 - 02	24.01.2013	unbekannt
01 - 04	02.02.2014	tumorbedingt
01 - 05	02.10.2013	tumorbedingt
01 - 07	22.02.2014	tumorbedingt
01 - 18	04.10.2013	tumorbedingt
01 - 20	25.06.2013	tumorbedingt
01 - 21	04.05.2014	tumorbedingt
01 - 23	04.04.2014	tumorbedingt
01 - 25	27.07.2013	tumorbedingt
01 - 29	26.02.2014	tumorbedingt
01 - 38	14.02.2014	therapiebedingt
01 - 41	18.06.2014	tumorbedingt
01 - 43	21.07.2014	unbekannt
01 - 46	16.05.2014	tumorbedingt
01 - 50	27.12.2014	tumorbedingt

Verzeichnis der Abkürzungen

ADC	Apparent Diffusion Coefficient Diffusion
APC	Apparent Diffusion Coefficient Perfusion
AMC	Apparent Micromotion Coefficient
AE	Adverse Event (unerwünschtes Ereignis)
CI	Konfidenzintervall
CRF	Case Report Form (Erhebungsbogen)
CT	Computertomographie
CTC	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical Target Volume
DRR	digitale rekonstruktive Radiographie
DSMB	Data Safety Monitoring Board (Datensicherheitskomitee)
DWI	Diffusion Weighted Imaging
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Erhebungsbogen)
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDG	Fluorodeoxyglukose
FPFV	First patient first visit
GCP	Good Clinical Practice
IN	Inspiration
ISF	Investigator Site File (Prüfzentrumsordner)
ITV	Internal Target Volume
KM	Kontrastmittel
KKS	Koordinierungszentrum für Klinische Studien
LKP	Leiterin/Leiter der klinischen Prüfung
LPLV	Last patient last visit
Max	Maximum
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomografie
MTD	Maximum tolerated dose (maximal tolerierbare Dosis)
N	Anzahl
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Pkte	Punkte
R-Status	Resektions-Status
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Leitlinie zur Evaluierung des Therapieansprechens bei soliden Tumoren)
ROI	Region of interest
SAE	Serious Adverse Event (Schwerwiegend unerwünschtes Ereignis)
SAR	Serious Adverse Reaction (Schwerwiegende Nebenwirkung)
SAS	Statistical Analysis System
s.e.	standard error (Standardfehler)
SDV	Source Data Verification (Originaldatenabgleich)
SG	Schweregrad
SOP	Standard Operating Procedure
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (Verdachtsfall einer Unerwarteten Schwerwiegenden Nebenwirkung)
SUV	Standard Uptake Value
TMF	Trial Master File (Zentraler Prüfungsordner)
TNM	Tumor – Nodes (Lymphknoten) – Metastasen; Tumorklassifikation
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
UAR	Unexpected Adverse Reaction (Unerwartete Nebenwirkung)
V	Visite
VTG	Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie

Literatur:

- Ahmed, S., V. K. Vaitkevicius, et al. (2000). "Cisplatin, cytarabine, caffeine, and continuously infused 5-fluorouracil (PACE) in the treatment of advanced pancreatic carcinoma: a phase II study." *Am J Clin Oncol* **23**(4): 420-424.
- Ben-Haim, S. and P. Ell (2009). "18F-FDG PET and PET/CT in the evaluation of cancer treatment response." *J Nucl Med* **50**(1): 88-99.
- Conroy, T., C. Gavoille, et al. (2013). "The role of the FOLFIRINOX regimen for advanced pancreatic cancer." *Curr Oncol Rep* **15**(2): 182-189.
- Cuneo, K. C., T. L. Chenevert, et al. (2014). "A pilot study of diffusion-weighted MRI in patients undergoing neoadjuvant chemoradiation for pancreatic cancer." *Transl Oncol* **7**(5): 644-649.
- Distler, M. and R. Grutzmann (2012). "[New aspects of surgery for pancreatic cancer. Principles, results and evidence]." *Pathologe* **33 Suppl 2**: 258-265.
- Duffaud, F. and P. Therasse (2000). "[New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors]." *Bull Cancer* **87**(12): 881-886.
- Gambhir, S. S., J. Czernin, et al. (2001). "A tabulated summary of the FDG PET literature." *J Nucl Med* **42**(5 Suppl): 1S-93S.
- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., R.-K.-I. (2013). *Krebs in Deutschland 2009/2010*. Berlin, rucksaldruck Berlin.
- Gillen, S., T. Schuster, et al. (2010). "Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages." *PLoS Med* **7**(4): e1000267.
- Herneth, A. M., S. Guccione, et al. (2003). "Apparent diffusion coefficient: a quantitative parameter for in vivo tumor characterization." *Eur J Radiol* **45**(3): 208-213.
- Kim, E. J., E. Ben-Josef, et al. (2013). "A multi-institutional phase 2 study of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin with radiation therapy in patients with pancreatic cancer." *Cancer* **119**(15): 2692-2700.
- Le Scodan, R., F. Mornex, et al. (2008). "Histopathological response to preoperative chemoradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma: the French Phase II FFCD 9704-SFRO Trial." *Am J Clin Oncol* **31**(6): 545-552.
- Lee, S. S., J. H. Byun, et al. (2008). "Quantitative analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the pancreas: usefulness in characterizing solid pancreatic masses." *J Magn Reson Imaging* **28**(4): 928-936.
- Löhr, J.-M. (2005). *Pancreatic cancer*. Bremen, UNI-MED Verlag.
- Mahadevan, D. and D. D. Von Hoff (2007). "Tumor-stroma interactions in pancreatic ductal adenocarcinoma." *Mol Cancer Ther* **6**(4): 1186-1197.
- Mollberg, N., N. N. Rahbari, et al. (2011). "Arterial resection during pancreatotomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis." *Ann Surg* **254**(6): 882-893.
- O'Reilly, E. M., A. Perelshteyn, et al. (2014). "A single-arm, nonrandomized phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin in patients with resectable pancreas adenocarcinoma." *Ann Surg* **260**(1): 142-148.
- Padhani, A. R., G. Liu, et al. (2009). "Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations." *Neoplasia* **11**(2): 102-125.
- Seufferlein, T., M. Porzner, et al. (2013). "[S3-guideline exocrine pancreatic cancer]." *Z Gastroenterol* **51**(12): 1395-1440.
- Thoeny, H. C. and B. D. Ross (2010). "Predicting and monitoring cancer treatment response with diffusion-weighted MRI." *J Magn Reson Imaging* **32**(1): 2-16.
- Wang, X. Y., F. Yang, et al. (2014). "Utility of PET/CT in diagnosis, staging, assessment of resectability and metabolic response of pancreatic cancer." *World J Gastroenterol* **20**(42): 15580-15589.