

Onkologie 2023 · 29:769–777
<https://doi.org/10.1007/s00761-023-01382-1>
 Angenommen: 6. Juni 2023
 Online publiziert: 26. Juli 2023
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2023



Aktuelle systemische Therapie beim Pankreaskarzinom

Christoph Springfeld¹ · Sebastian Krug^{1,2} · John Neoptolemos³ · Dirk Jäger¹

¹ Klinik für Medizinische Onkologie, Zentrum für Innere Medizin, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

² Klinik für Gastroenterologie, Infektionskrankheiten und Vergiftungen, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

³ Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Chirurgische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

In diesem Beitrag

- **Prognoseaspekte**
- **Behandlungsansätze**
Chemotherapie • Immuntherapie/
Zielgerichtete Therapie
- **Systemtherapie**
Metastasiertes Stadium • Resektable
Tumoren • Lokal fortgeschrittener Tumor
mit Irresektabilität

Zusammenfassung

Das Pankreaskarzinom ist nach wie vor schwierig zu behandeln und hat trotz gewisser Fortschritte in den letzten Jahren, insbesondere der Etablierung verschiedener Kombinationschemotherapien, eine schlechte Prognose. Einen ausreichenden Allgemeinzustand vorausgesetzt, wird für alle Patienten eine Systemtherapie empfohlen. Nach kurativer Resektion kann die adjuvante Chemotherapie die mediane rezidivfreie Überlebenszeit signifikant verlängern sowie das 5-Jahres-Überleben erhöhen. Im metastasierten Stadium soll die palliative Chemotherapie die Überlebenszeit und die Lebensqualität verbessern. Bei grenzwertig resektablen Tumoren verbessert eine kurzzeitige neoadjuvante Chemotherapie das Überleben, ohne notwendigerweise die Resektabilität zu beeinflussen. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren kann durch eine intensivere Chemotherapie bei manchen Patienten eine sekundäre Resektabilität erreicht werden. Im Gegensatz zu den meisten anderen Tumorerkrankungen gibt es noch keine feste Rolle für die Immuntherapie, neue Konzepte werden jedoch in Studien erprobt. Bei den zielgerichteten Therapien waren zuletzt Fortschritte zu verzeichnen, die aber aktuell nur den kleinen Teil der Patienten mit Keimbahn-BRCA-Mutationen, KRAS-Wildtyp oder der seltenen KRAS-G12C-Mutation betreffen. Weitere Fortschritte, z. B. für Patienten mit anderen KRAS-Mutationen, sind in den nächsten Jahren zu erwarten. Ein besseres Verständnis der molekularen Resistenzmechanismen des individuellen Patienten gegenüber der klassischen Chemotherapie, Immuntherapie und zielgerichteten Therapie ist für weitere relevante Fortschritte in der Systemtherapie dringend erforderlich.

Schlüsselwörter

Multimodale Therapie · Pankreas · Chemotherapie · Immuntherapie · Molekular zielgerichtete Therapie

Prognoseaspekte

Das Pankreaskarzinom stellt zu Recht eine der gefürchtetsten Diagnosen in der Medizin dar. Unter den wichtigsten Tumorerkrankungen ist hierbei das 5-Jahres-Überleben am geringsten und konnte in den letzten 40 Jahren nur wenig verbessert werden [1, 2].

Die schlechte Prognose ist bedingt durch die oft späte Diagnosestellung, eine frühe Metastasierung und eine ausgeprägte Resistenz gegen die verschiedenen Formen der Systemtherapie. Nichtsdesto-

trotz gab es zuletzt Fortschritte, die auf bessere therapeutische Möglichkeiten in der näheren Zukunft hoffen lassen.

Behandlungsansätze

Chemotherapie

Beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) ist nach aktuellen Leitlinien bei allen Patienten mit ausreichendem Allgemeinzustand eine Chemotherapie indiziert [3]: Nach kurativer Resektion kann die adjuvante Chemotherapie das mediane re-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Ausgewählte randomisierte Studien beim metastasierten Pankreaskarzinom							
Behandlung	Anzahl <i>n</i>	Phase	Ansprechrate (%)	Mediane Überlebensdauer (Monate)	Hazard Ratio	<i>p</i> -Wert	Literatur
Erstlinie							
Gemcitabin 5-FU (Bolus)	63 63	III	5,4 0	5,65 4,41	n. a.	0,0025	Burris et al., JCO 1997 [10]
Gemcitabin Gemcitabin + Erlotinib	284 285	III	8,0 8,6	5,91 6,24	0,82	0,038	Moore et al., JCO 2007 [11]
Gemcitabin Gemcitabin + Capecitabin	266 267	III	12,4 19,1	6,2 7,1	0,86	0,08	Cunningham et al., JCO 2009 [9]
Gemcitabin Irinotecan + Oxaliplatin + 5-FU	171 171	III	9,4 31,6	6,8 11,1	0,57	<0,001	Conroy et al., NEJM 2011 [12]
Gemcitabin Gemcitabin + nab-Paclitaxel	430 431	III	7 23	6,7 8,5	0,72	<0,001	Von Hoff et al., NEJM 2013 [13]
Gemcitabin + nab-Paclitaxel Gemcitabin + nab-Paclitaxel/ Oxaliplatin + 5-FU	79 76	II	20,3 39,7	9,7 13,2	0,676	0,023	Carrato et al., ASCO 2022 [14]
Gemcitabin + nab-Paclitaxel nal-Irinotecan + Oxaliplatin + 5-FU	387 383	III	36,2 41,8	9,2 11,1	0,83	0,04	Wainberg et al., ASCO-GI 2023 [15]
Zweitlinie							
5-FU Oxaliplatin + 5-FU	84 76	III	n.a.	3,3 5,9	0,66	0,010	Oettle et al., JCO 2014 [16]
5-FU Nal-Irinotecan + 5-FU	149 117	III	1 16	4,2 6,1	0,67	0,012	Wang-Gillam et al., Lancet 2016 [17]
5-FU 5-Fluorouracil, n. a. nicht angegeben							

zidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben verlängern. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren kann bei einigen Patienten durch intensive Chemotherapie eine sekundäre Resektabilität erreicht werden. Im metastasierten Stadium können durch die palliative Chemotherapie Überlebenszeit und Lebensqualität verbessert werden. Allerdings liegt das mediane Gesamtüberleben im metastasierten Stadium selbst mit der aktuell wirksamsten Chemotherapie FOLFIRINOX (Oxaliplatin plus Irinotecan plus 5-Fluorouracil, 5-FU), die nur Patienten in gutem Allgemeinzustand verabreicht werden kann, nur bei etwa 11 Monaten und ist damit deutlich schlechter als z. B. beim metastasierten Kolon- oder Mammakarzinom.

Immuntherapie/Zielgerichtete Therapie

Im Gegensatz zu den meisten anderen Tumorerkrankungen gibt es noch keine zugelassene Form der Immuntherapie. Die zielgerichtete Therapie ist schwierig, da bei etwa 90% der Patienten eine aktivierende KRAS-Mutation vorliegt, für die es bis vor Kurzem noch keine effektiven

Inhibitoren gab. Allerdings waren in diesem Bereich in letzter Zeit Fortschritte zu verzeichnen: Bei Patienten mit Keimbahn-BRCA-Mutationen kann nach 4-monatiger erfolgreicher platinhaltiger Chemotherapie nun eine Erhaltungstherapie mit Olaparib durchgeführt werden [4]. Bei Patienten ohne KRAS-Mutationen finden sich gelegentlich zielgerichtet behandelbare genetische Alterationen, und schließlich gibt es mit der Entwicklung von mutationsspezifischen KRAS-Inhibitoren endlich auch Fortschritte in der KRAS-Inhibition [5, 6]. Die zielgerichtete Therapie wird in diesem Band separat behandelt (s. Westphalen et al.). In diesem Artikel wird der aktuelle Kenntnisstand bezüglich der Systemtherapie des Pankreaskarzinoms zusammengefasst.

Systemtherapie

Metastasiertes Stadium

Die erste breit beim Pankreaskarzinom eingesetzte Chemotherapie war 5-Fluorouracil (5-FU) in verschiedenen Dosierungen und Applikationsformen [7]. Im Jahr 1997 wurde in einer entscheidenden

Studie gezeigt, dass eine Therapie mit Gemcitabin sowohl zu einem längeren medianen Gesamtüberleben von 5,65 Monaten gegenüber 4,41 Monaten mit 5-FU als auch zu einer besseren Lebensqualität führt (■ Tab. 1). Zunächst wurde in Phase-III-Studien für Kombinationstherapien von Gemcitabin mit Platinderivaten oder Capecitabin kein signifikanter Vorteil nachgewiesen, in Metaanalysen zeigte sich ein gewisser Vorteil, v. a. für Patienten in gutem Allgemeinzustand [8, 9]. Die Kombination von Gemcitabin mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib führte insgesamt nur zu einem marginalen Überlebensvorteil. In der Subgruppe der Patienten mit Hautausschlag unter Erlotinib scheint aber ein deutlicher Vorteil im Gesamtüberleben vorzuliegen. Trotz Zulassung hat sich die Erlotinib-Therapie aufgrund des schlechten Verhältnisses von Wirkung und Nebenwirkungen allerdings nur wenig durchgesetzt und wurde in den entscheidenden großen folgenden Phase-III-Studien nicht im Kontrollarm eingesetzt.

Einen deutlichen Fortschritt erbrachte die 2011 publizierte PRODIGE-4-Studie, in der eine Kombination aus Oxaliplatin, Iri-

notecan und 5-FU (FOLFIRINOX) mit Gemcitabin verglichen wurde. Die Ansprechrate konnte von 9,4 auf 31,6% gesteigert werden, das mediane Überleben von 6,8 auf 11,1 Monate. FOLFIRINOX ist allerdings nur für einen Teil der Patienten in gutem Allgemeinzustand und mit guter Organfunktion geeignet. Obwohl die Therapie mit FOLFIRINOX zu mehr Nebenwirkungen, u.a. Neutropenie, Polyneuropathie und Durchfall, führt, war die Lebensqualität der Patienten besser als die der Patienten in der Gemcitabin-Gruppe, weil die tumorbedingte Verschlechterung der Lebensqualität durch FOLFIRINOX länger aufgehalten wurde [18]. Schließlich wurde 2013 mit der Kombination von nab-Paclitaxel und Gemcitabin eine weitere Option für die Erstlinientherapie etabliert, mit der das mediane Überleben gegenüber Gemcitabin allein von 6,7 auf 8,5 Monate verlängert werden konnte. Auch die Ansprechrate konnte von 7 auf 23% gesteigert werden. Da FOLFIRINOX und Gemcitabin/nab-Paclitaxel nie direkt in einer großen Studie randomisiert verglichen wurden, wurde über viele Jahre kontrovers diskutiert,

ob der Beginn mit der intensiven Dreifachkombination erforderlich ist oder ob eine Therapiesequenz mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel und den entsprechenden Zweitlinienoptionen (s. unten) ähnlich gute Ergebnisse erzielen kann.

» FOLFIRINOX ist allerdings nur für einen Teil der Patienten in gutem Allgemeinzustand geeignet

Kürzlich wurden jedoch die Ergebnisse der NAPOLI-III-Studie präsentiert, die einen etwa 2-monatigen Überlebensvorteil zeigte, wenn als Erstlinientherapie die Dreifachkombination aus Oxaliplatin, nanoliposomalem Irinotecan und 5-FU (NALIRIFOX) statt Gemcitabin/nab-Paclitaxel eingesetzt wurde (■ Tab. 1). Die interessanten Ergebnisse der SEQUENCE-Studie, in denen die Patienten alternierend mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel und FOLFOX (Folinsäure, 5-FU, Oxaliplatin) behandelt wurden, müssen noch in einer Phase-III-Studie bestätigt werden [14].

Patienten in gutem Allgemeinzustand kann eine Zweitlinientherapie angeboten

werden. In der CONKO-003-Studie konnte ein Vorteil für die Kombinationstherapie mit Oxaliplatin/5-FU (OFF-Schema) gegenüber der Monotherapie mit 5-FU gezeigt werden [16]. Eine weitere Option stellt die Kombination aus nanoliposomalem Irinotecan und 5-FU dar, die insbesondere vorteilhaft ist, wenn Patienten nach Gemcitabin/nab-Paclitaxel bereits an einer Polyneuropathie leiden. Es existieren keine Phase-III-Daten für die Zweitlinientherapie nach Progress mit FOLFIRINOX. Trotz fehlender Zulassung in Deutschland für die Zweitlinie wird neben Gemcitabin auch regelmäßig die Kombination mit nab-Paclitaxel eingesetzt und auch in der deutschen Leitlinie erwähnt.

» Patienten in gutem Allgemeinzustand kann eine Zweitlinientherapie angeboten werden

Alle Versuche, die Immuntherapie als weitere Säule der Systemtherapie zu entwickeln, waren bislang erfolglos [19]. Checkpointinhibitoren allein oder in Kombinati-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

on mit Chemotherapie waren weitgehend wirkungslos. Neue Versuche laufen, wie die Kombination von Chemotherapie, Immuntherapie und onkolytischen Viren, z. B. in der AIO-GOBLET-Studie [20]. Eine Ausnahme stellen die sehr seltenen (< 1 %) Patienten mit mikrosatelliteninstabilen Tumoren dar. Auch in dieser Subgruppe sind die Ergebnisse beim PDAC schlechter als z. B. beim Kolonkarzinom, trotzdem ist bei diesen Patienten die Therapie mit Pembrolizumab entsprechend der Zulassung in den USA eine sinnvolle Option. Es wird spannend sein zu sehen, ob es in Zukunft Möglichkeiten gibt, auch zelluläre Therapien bei PDAC-Patienten einzusetzen. Von einem spektakulären Fall über eine gegen die KRAS-G12D-Mutation gerichtete T-Zell-Rezeptor(TCR)-Therapie wurde bereits berichtet [21].

In den letzten Jahren hat sich herauskristallisiert, dass Subgruppen des Pankreaskarzinoms existieren, die unterschiedlich auf die verschiedenen Chemotherapien ansprechen. In der klinischen Routine werden allerdings bislang keine prädiktiven Marker für die Auswahl der Chemotherapie eingesetzt. Eine Ausnahme stellen Patienten mit Keimbahnmutationen in den BRCA-Genen dar, die präferenziell mit einer Platin-haltigen Chemotherapie behandelt werden sollen. Kürzlich wurde berichtet, dass Tests, die direkt die homologe Reparaturdefizienz, die z. B. auch durch andere Mutationen bedingt sein kann, nachweisen, besser geeignet sein könnten, das Ansprechen auf FOLFIRINOX vorauszusagen als Mutationen in den BRCA-Genen, und dass etwa 10 % der Patienten eine homologe Reparaturdefizienz aufweisen [22].

» Im Stadium IV wird in den aktuellen Leitlinien von einer Metastasenresektion abgeraten

Darüber hinaus sind in den letzten Jahren verschiedene transkriptionelle Subtypen beschrieben worden [23]. Insbesondere die Abgrenzung eines „basalen“ Subtyps, der wahrscheinlich weniger empfindlich gegenüber einer FOLFIRINOX-Therapie ist als der „klassische“ Subtyp, hat sich durchgesetzt. Allerdings sind diese aufwendigen Klassifizierungen noch nicht in der klinischen Routine etabliert, und neuere Untersuchungen zeigen, dass es eine beträcht-

liche intratumorale Heterogenität mit nebeneinander vorliegenden verschiedenen Subtypen gibt [24]. Randomisierte Studien zur biomarkergestützten Therapie fehlen bislang.

Im Stadium IV wird in den aktuellen Leitlinien von einer Metastasenresektion abgeraten. Im Einzelfall könnte allerdings im oligometastasierten Stadium nach gutem Ansprechen auf Chemotherapie eine Resektion sinnvoll sein [25]. In Deutschland sollen 2 Studien dieses Thema untersuchen, und zwar die einarmige HOLIPANC-Studie (AIO-PAK-0122), in der bei Patienten mit Oligometastasierung in der Leber nach Induktionstherapie mit NALIRIFOX eine Resektion angestrebt wird, und die METAPANC-Studie (AIO-PAK-0219), in der nach Induktionstherapie mit FOLFIRINOX zwischen Resektion und Nichtresektion randomisiert wird.

Resektable Tumoren

Adjuvante Therapie

Wenn das Pankreaskarzinom im Frühstadium diagnostiziert wird, ist durch die chirurgische Resektion eine Heilung möglich, allerdings ist das Rückfallrisiko ohne weitere Therapie sehr hoch. Die adjuvante Chemotherapie ist in den letzten 20 Jahren durch hochwertige Phase-III-Studien zum Standard geworden ([26]; **Tab. 2**). Während die ersten Studien eine Monotherapie mit 5-FU (ESPAC-1) oder Gemcitabin (CONKO-001) mit reiner Nachsorge verglichen haben, zeigte sich im Verlauf, dass durch Kombinationschemotherapien mit Gemcitabin/Capecitabin (ESPAC-4) oder mFOLFIRINOX (PRODIGE 24) eine weitere Verbesserung des krankheitsfreien und 5-Jahres-Überleben erreicht werden konnte. Es erscheint unwahrscheinlich, dass nach mFOLFIRINOX weitere relevante Fortschritte durch eine noch intensivere Chemotherapie möglich sind. In der ESPAC-6-Studie (NCT05314998) wird versucht, die verfügbaren Chemotherapien mFOLFIRINOX und Gemcitabin/Capecitabin gezielt anhand einer transkriptomischen Signatur den Patienten zu verabreichen, die am meisten davon profitieren. Ein weiterer interessanter Ansatz stellt die adjuvante Neo-Epitop-Vakzinierung dar; erste Ergebnisse einer Pilotstudie wurden vorgestellt [27].

Neoadjuvante Therapie

In der chirurgischen Kategorie der grenzwertig resektablen Karzinome, „Borderline-Tumoren“, hat sich in den letzten Jahren ein Wandel vollzogen. Obwohl große Phase-III-Studien mit aktuellen Chemotherapieprotokollen fehlen, hat es sich als Standard etabliert, diese Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie vorzubehandeln [3, 37]. In der PREOPANC-1-Studie mit Patienten mit resektablen und grenzwertig resektablen Tumoren wurde eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit der jetzt veralteten adjuvanten Gemcitabin-Monotherapie verglichen. Obwohl die Studie bezüglich der prädefinierten Endpunkte negativ war, zeigte sich in der Langzeitauswertung eine Überlebensverbesserung der neoadjuvant vorbehandelten Patienten, getrieben v. a. durch die Subgruppe der „Borderline-Patienten“ [38]. In der ESPAC-5-Studie wurden „Borderline-Patienten“ primär operiert oder mit Chemotherapie (FOLFIRINOX oder Gemcitabin/Capecitabin) oder Radiochemotherapie vorbehandelt. Es zeigte sich ein deutlicher Vorteil im Einjahresüberleben der neoadjuvant behandelten Patienten, wobei die Chemotherapie besser abschnitt als die Radiochemotherapie [39]. In der A021501-Studie wurden 8 Zyklen mFOLFIRINOX mit 7 Zyklen mFOLFIRINOX plus Radiochemotherapie verglichen. Das Ergebnis favorisierte klar die reine Chemotherapie [40].

» Bei „Borderline-Patienten“ sollte eine neoadjuvante Kombinationschemotherapie durchgeführt werden

Nach aktueller Datenlage sollte also bei „Borderline-Patienten“ eine neoadjuvante Kombinationschemotherapie durchgeführt werden, eine Radiochemotherapie kommt allenfalls infrage, wenn jene nicht möglich ist.

Der Paradigmenwechsel bei den grenzwertig resektablen Tumoren hat dazu geführt, dass die neoadjuvante Therapie auch bei resektablen Tumoren untersucht wird. Die AIO-NEONAX-Phase-II-Studie, die bei Patienten mit resektablen Tumoren 2 experimentelle Arme, neoadjuvante Therapie mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel sowie adjuvante Therapie mit Gemcitabin/nab-

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 2 Ausgewählte Studien zur adjuvanten Therapie beim Pankreaskarzinom

Studie	Behandlung	Anzahl n	Gesamt- überleben (Monate)	p-Wert	5-Jahres- Überleben (%)	p-Wert	Literatur
ESPAC-1	Keine Chemotherapie	142	15,5	0,009	8,4	0,030	Neoptolemos et al., NEJM 2004 [28]
	5-FU/Folinsäure	147	20,1		21,1		
	Keine Radiochemotherapie	144	17,9	0,05	19,6		
	5-FU-basierte Radiochemotherapie	145	15,9		10,8		
CONKO-001	Gemcitabin	179	22,8	0,01	20,7	0,01	Oettle et al., JAMA 2007 und 2013 [29, 30]
	Keine Chemotherapie	175	20,2		10,4		
ESPAC-3	Gemcitabin	539	23,6	0,39	17,5	0,390	Neoptolemos et al., JAMA 2010 [31]
	5-FU/Folinsäure	551	23,0		15,9		
JASPAC-01	S-1	187	46,5	< 0,0001	44,1	< 0,0001	Uesaka et al., Lancet 2016 [32]
	Gemcitabin	190	25,5		24,4		
ESPAC-4	Gemcitabin	366	25,5	0,032	16,3	0,032	Neoptolemos et al., Lancet 2017 [33]
	Gemcitabin + Capecitabin	365	28,0		28,8		
PRODIGE-24	Gemcitabin	246	35,0	0,003	31,4	n.a.	Conroy et al., NEJM 2018 und JAMA Oncology 2022 [34, 35]
	mFOLFIRINOX	247	54,4		43,2		
APACT	Gemcitabin	434	36,2	0,045*	31	n.a.	Tempero et al., JCO 2022 [36]
	Gemcitabin + nab-Paclitaxel	432	40,5		38		

5-FU 5-Fluorouracil
 * kein signifikanter Unterschied im primären Endpunkt der Studie (zentral evaluiertes krankheitsfreies Überleben)

Paclitaxel im historischen Vergleich mit der jetzt veralteten Gemcitabin-Monotherapie untersucht hat, war bezüglich des prädefinierten Endpunktes in beiden Armen negativ, allerdings konnte die adjuvante Therapie nur in einem erschreckend kleinen Anteil der Patienten vollständig verabreicht werden [41]. Die Ergebnisse großer Phase-III-Studien, die die neoadjuvante Therapie direkt mit dem aktuellen Standard mFOLFIRINOX adjuvant vergleichen, sind in Kürze zu erwarten und sollten abgewartet werden [42].

Lokal fortgeschrittener Tumor mit Irresektabilität

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom, bei denen meistens wegen einer Infiltration der großen Gefäße trotz fehlender Fernmetastasen eine Resektion nicht möglich ist, besteht die Hoffnung, dass durch eine intensive Therapie eine sekundäre Resektabilität erreicht werden kann [37]. Die AIO-NEOLAP-Studie hat gezeigt, dass durch eine intensive Behandlung mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel oder eine Kombination dieser Therapie mit FOLFIRINOX und anschließender konsequenter Exploration bei bis zu 44% der Patienten eine

sekundäre Resektabilität mit wahrscheinlich deutlich besserem Überleben erreicht werden kann [43]. Seit Jahren kontrovers diskutiert wird beim lokal fortgeschrittenen Karzinom der Wert einer zusätzlichen Radiotherapie. In der LAP-07-Studie konnte die Radiochemotherapie das Überleben der Patienten nicht signifikant verbessern, obwohl die Patienten im Kontrollarm nur Gemcitabin (± Erlotinib) erhalten haben [44]. Auch die CONKO-007-Studie war bezüglich ihres primären Endpunktes negativ und konnte den Wert der Radiochemotherapie nach Induktionschemotherapie daher nicht belegen [45]. Insbesondere konnte trotz einer gesteigerten R0-(CRM-)Rate („circumferential resection margin“) bei den resezierten Patienten kein Vorteil im Gesamtüberleben nachgewiesen werden, sodass die Radiochemotherapie weiterhin beim lokal fortgeschrittenen Karzinom nicht als Standardtherapie betrachtet werden kann.

Fazit für die Praxis

- Die Prognose des metastasierten Pankreaskarzinoms hat sich durch die Einführung der Kombinationschemotherapien, insbesondere FOLFIRINOX (Oxaliplatin plus Irinotecan plus 5-Fluorouracil, 5-FU) und

- Gemcitabin/nab-Paclitaxel, verbessert, bleibt aber insgesamt weiterhin schlecht.
- Resektable Tumoren sollten primär reseziert werden; je nach Allgemeinzustand sollte eine adjuvante Chemotherapie mit mFOLFIRINOX, Gemcitabin/Capecitabin oder Gemcitabin durchgeführt werden.
- Grenzgradig („borderline“) resektable Tumoren sollten vor Resektion mit einer neoadjuvanten Chemotherapie vorbehandelt werden.
- Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren sollte eine möglichst intensive Kombinationschemotherapie mit dem Ziel der sekundären Resektion erfolgen.
- Neue Ansätze der Immuntherapie werden in Studien erprobt; es gibt jedoch mit Ausnahme der seltenen Tumoren mit Mikrosatelliteninstabilität (MSI) noch keine Rolle in der klinischen Routine.
- Die Entwicklung von mutationspezifischen KRAS-Inhibitoren stellt einen Hoffnungsschimmer für die zielgerichtete Therapie dar.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. med. Christoph Springfeld
Klinik für Medizinische Onkologie, Zentrum
für Innere Medizin, Nationales Centrum für
Tumorerkrankungen, Universitätsklinikum
Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 460, 69120 Heidelberg,
Deutschland
christoph.springfeld@med.uni-heidelberg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Springfeld hat an Advisory Boards von Astra Zeneca, Bayer, Incyte, MSD, Roche, Servier und Taiho teilgenommen. D. Jäger hat Honorare für Beratertätigkeiten oder Vorträge von CureVac, Definiens, Hoffmann-La Roche, Genmab, Life Science, VAXIMM, OncoOne Research & Development Research, Oncolytics Biotech, Zelluna, HDIT, AYOXXA, Seattle Genetics, BreakBio Corp., Roche Pharma, BMS, MSD, und Astra Zeneca erhalten sowie Unterstützung für Kongressteilnahmen von Amgen, Oryx, Roche Glycart, Parexel und BMS. S. Krug und J. Neoptolemos geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Quaresma M, Coleman MP, Rachet B (2015) 40-year trends in an index of survival for all cancers combined and survival adjusted for age and sex for each cancer in England and Wales, 1971–2011: A population-based study. *Lancet* 385:1206–1218
- Neoptolemos JP, Kleeff J, Michl P, Costello E, Greenhalf W, Palmer DH (2018) Therapeutic developments in pancreatic cancer: current and future perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 15:333–348
- Seufferlein T, Mayerle J, Bock S, Brunner T, Etrich TJ, Grenacher L, Gress TM, Hackert T, Heinemann V, Kestler A, Sinn M, Tannapfel A, Wedding U, Uhl W (2022) S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom – Langversion 2.0. *Z Gastroenterol* 60:e812–e909
- Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, Park JO, Hochhauser D, Arnold D, Oh DY, Reinacher-Schick A, Tortora G, Algul H, O'Reilly EM, McGuinness D, Cui KY, Schlienger K, Locker GY, Kindler HL (2019) Maintenance olaparib for germline brca-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 381:317–327
- Strickler JH, Satake H, George TJ, Yaeger R, Hollebecque A, Garrido-Laguna I, Schuler M, Burns TF, Coveler AL, Falchook GS, Vincent M, Sunakawa Y, Dahan L, Bajor D, Rha SY, Lemech C, Juric D, Rehn M, Ngarmchamnanrith G, Jafarinasabian P, Tran Q, Hong DS (2023) Sotorasib in KRAS p.G12C-mutated advanced pancreatic cancer. *N Engl J Med* 388:33–43
- Hallin J, Bowcut V, Calinisan A, Briere DM, Hargis L, Engstrom LD, Laguer J, Medwid J, Vanderpool D, Lifset E, Trinh D, Hoffman N, Wang X, Lawson DJ, Gunn RJ, Smith CR, Thomas NC, Martinson M, Bergstrom A, Sullivan F, Bouhana K, Winski S, He L, Fernandez-Banet J, Pavlicek A, Haling JR, Rahbaek L, Marx MA, Olson P, Christensen JG (2022) Anti-tumor efficacy of a potent and selective non-covalent KRAS(G12D) inhibitor. *Nat Med* 28:2171–2182
- Springfeld C, Jäger D, Büchler MW, Strobel O, Hackert T, Palmer DH, Neoptolemos JP (2019) Chemotherapy for pancreatic cancer. *Presse Med* 48:e159–e174
- Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C (2008) Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 8:82
- Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, Harper PG, Dunn J, Tudur-Smith C, West J, Falk S, Crellin A, Adab F, Thompson J, Leonard P, Ostrowski J, Eatock M, Scheithauer W, Herrmann R, Neoptolemos JP (2009) Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 27:5513–5518
- Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portnoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD (1997) Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 15(6):2403–2413. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.6.2403>. PMID: 9196156
- Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (2007) Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25(15):1960–1966. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9525>. Epub 2007 Apr 23. PMID: 17452677
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raouf JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouf F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M, Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer, PRODIGE Intergroup (2011) FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364(19):1817–1825. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923>. PMID: 21561347
- Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandini SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Taberner J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF (2013) Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 369(18):1691–1703. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304369>. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24131140; PMCID: PMC4631139.
- Carrato A, Pazo-Cid R, Macarulla T, Gallego J, Jiménez-Fonseca P, Rivera F, Cano MT, Garrote MR, Pericay C, Diaz I, Layos L, Graña B, Iranzo V, Gallego-Jimenez I, Garcia-Carbonero R, Alejandro MA, IRD M, Ponce CG, Aranda E (2022) Sequential nab-paclitaxel/gemcitabine followed by modified folfox for first-line metastatic pancreatic cancer: The sequence trial. *J Clin Oncol* 40:4022–4022
- Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T, Pazo-Cid R, Chandana SR, De La Fouchardiere C, Dean AP, Kiss I, Lee W, Goetze TO, Van Cutsem E, Paulson AS, Bekaii-Saab TS, Pant S, Hubner R, Xiao Z, Chen H, Benzaghou F, O'Reilly EM (2023) NAPOLI-3: A randomized, open-label phase 3 study of liposomal irinotecan + 5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin (NALIRIFOX) versus nab-paclitaxel + gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC). *J Clin Oncol* 41:4_suppl, LBA661–LBA661
- Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwane I, Seraphin J, Gorner M, Molle M, Greten TF, Lakner V, Bischoff S, Sinn M, Dorken B, Pelzer U (2014) Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: Outcomes from the conko-003 trial. *J Clin Oncol* 32:2423–2429. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.6995>
- Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, Macarulla T, Lee KH, Cunningham D, Blanc JF, Hubner RA, Chiu CF, Schwartzmann G, Siveke JT, Braiteh F, Moyo V, Belanger B, Dhindsa N, Bayever E, Von Hoff DD, Chen LT, NAPOLI-1 Study Group (2016) Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 387(10018):545–557. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00986-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00986-1). Epub 2015 Nov 29.
- Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Molle C, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, Adenis A, Raouf JL, Boige V, Berille J, Conroy T (2020) Impact of folfox compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the prodige 4/accord 11 randomized trial. *J Clin Oncol* 31:23–29
- Bear AS, Vonderheide RH, O'Hara MH (2020) Challenges and opportunities for pancreatic cancer immunotherapy. *Cancer Cell* 38:788–802
- Collienne M, Loghmani H, Heineman TC, Arnold D (2022) Goblet: a phase I/II study of pelareorep and atezolizumab +/- chemo in advanced or metastatic gastrointestinal cancers. *Future Oncol* 18:2871–2878
- Leidner R, Sanjuan SN, Huang H, Sprott D, Zheng C, Shih YP, Leung A, Payne R, Sutcliffe K, Cramer J, Rosenberg SA, Fox BA, Urba WJ, Tran E (2022) Neointerleukin-1 receptor gene therapy in pancreatic cancer. *N Engl J Med* 386:2112–2119
- Singhi A, Chen T, Madison RW, Bhardwaj N, Jin DX, Fleischmann Z, Newberg J, Moore J, Frampton GM, Hegde P, Fabrizio DA, He J, Schrock AB, Ebot E, Sokol ES (2022) 1300p exploration of a novel hrd signature (hrdsig) as a biomarker of first line folfox benefit in metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 33:51138
- Xu Z, Hu K, Bailey P, Springfeld C, Roth S, Kurilov R, Brors B, Gress T, Buchholz M, An J, Wei K, Peccerella T, Büchler MW, Hackert T, Neoptolemos JP (2021) Clinical impact of molecular subtyping of pancreatic cancer. *Front Cell Dev Biol* 9:743908
- Bailey P, Xu Z, An J, Peccerella T, Hu K, Springfeld C, Büchler MW, Neoptolemos J (2023) Refining the treatment of pancreatic cancer from big data to improved individual survival. *Function* 4(3):zqad011
- Hank T, Klaiher U, Hinz U, Schutte D, Leonhardt CS, Bergmann F, Hackert T, Jäger D, Büchler MW, Strobel O (2022) Oncological outcome of conversion surgery after preoperative chemotherapy

Current systemic treatment for pancreatic cancer

Pancreatic cancer is still difficult to treat, and despite some progress in recent years, especially the development of combination chemotherapy, the prognosis remains dismal. Chemotherapy is recommended for every patient that is fit enough: after curative resection, adjuvant chemotherapy can increase disease-free and 5-year survival. In patients with metastases, palliative chemotherapy can improve survival and quality of life. In patients with borderline resectable tumors, short-course chemotherapy can improve survival without necessarily affecting resectability. In patients with locally advanced cancer, induction chemotherapy can result in secondary resectability. In contrast to most other types of cancer there is no role for immunotherapy yet, but new strategies are being investigated in clinical trials. There have been advances in targeted therapy, but these are limited to the few patients with BRCA germline mutations, KRAS wildtype or the rare KRAS G12C mutations. Further progress, for example, for patients with other KRAS mutations can be expected in the coming years. A better understanding of the molecular resistance mechanisms in the individual patient against chemotherapy, immunotherapy and targeted therapy will be necessary to further improve systemic therapy in the future.

Keywords

Combined modality therapy · Pancreas · Chemotherapy · Immunotherapy · Molecular targeted therapy

- apy for metastatic pancreatic cancer. *Ann Surg* 277(5):e1089–e1098
26. Springfield C, Hackert T, Jäger D, Büchler MW, Neoptolemos JP (2020) Neoadjuvante und adjuvante Therapie beim Pankreaskarzinom. *Chirurg* 91:636–641
 27. Balachandran VP, Rojas LA, Sethna Z, Soares K, Derhovanessian E, Mueller F, Yadav M, Basturk O, Gonen M, AC-c W, D'Angelica MI, Kingham TP, Greenbaum B, Merghoub T, Jarnagin WR, Drebin JA, Sahin U, Tuereci O, Wolchok JD, O'Reilly EM (2022) Phase I trial of adjuvant autogene cevumeran, an individualized mRNA neoantigen vaccine, for pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 40:2516–2516
 28. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pedezoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Büchler MW, European Study Group for Pancreatic Cancer (2004) A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350(12):1200–1210. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032295>
 29. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Gutterber K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein WO, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H (2007) Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 297(3):267–277. <https://doi.org/10.1001/jama.297.3.267>. PMID: 17227978
 30. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, Niedergethmann M, Zülke C, Fahlke J, Arning MB, Sinn M, Hinke A, Riess H (2013) Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 310(14):1473–1481. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.279201>. PMID: 24104372
 31. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, Padbury R, Moore MJ, Gallinger S, Mariette C, Wente MN, Izbicki JR, Friess H, Lerch MM, Dervenis C, Oláh A, Butturini G, Doi R, Lind PA, Smith D, Valle JW, Palmer DH, Buckels JA, Thompson J, McKay CJ, Rawcliffe CL, Büchler MW, European Study Group for Pancreatic Cancer (2010) Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 304(10):1073–1081. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1275>. PMID: 20823433
 32. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, Kaneoka Y, Shimizu Y, Nakamori S, Sakamoto H, Morinaga S, Kainuma O, Imai K, Sata N, Hishinuma S, Ojima H, Yamaguchi R, Hirano S, Sudo T, Ohashi Y, JASPAC 01 Study Group (2016) Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet* 388(10041):248–257. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30583-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30583-9). Epub 2016 Jun 2. PMID: 27265347
 33. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Faluy O, O'Reilly DA, Cunningham D, Wadsley J, Darby S, Meyer T, Gillmore R, Anthony A, Lind P, Glimelius B, Falk S, Izbicki JR, Middleton GW, Cummins S, Ross PJ, Wasan H, McDonald A, Crosby T, Ma YT, Patel K, Sherriff D, Soomal R, Borg D, Sothi S, Hammel P, Hackert T, Jackson R, Büchler MW, European Study Group for Pancreatic Cancer (2017) Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 389(10073):1011–1024. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32409-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32409-6). Epub 2017 Jan 25. PMID: 28129987
 34. Conroy T, Hammel P, Hebbbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, Choné L, Francois E, Artru P, Biagi JJ, Lecomte T, Assenat E, Faroux R, Ychou M, Volet J, Sauvanet A, Breysacher G, Di Fiore F, Cripps C, Kavan P, Texereau P, Bouhier-Leporrier K, Khemissa-Akouz F, Legoux JL, Juzyna B, Gourgou S, O'Callaghan CJ, Jouffroy-Zeller C, Rat P, Malka D, Castan F, Bachet JB, Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group (2018) FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 379(25):2395–2406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809775>. PMID: 30575490
 35. Conroy T, Castan F, Lopez A, Turpin A, Ben Abdelghani M, Wei AC, Mitry E, Biagi JJ, Evesque L, Artru P, Lecomte T, Assenat E, Bauguion L, Ychou M, Bouché O, Monard L, Lambert A, Hammel P, Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group (2022) Five-Year Outcomes of FOLFIRINOX vs Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 8(11):1571–1578. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.3829>
 36. Tempero MA, Pelzer U, O'Reilly EM, Winter J, Oh DY, Li CP, Tortora G, Chang HM, Lopez CD, Bekaii-Saab T, Ko AH, Santoro A, Park JO, Noel MS, Frassinetti GL, Shan YS, Dean A, Riess H, Van Cutsem E, Berlin J, Philip P, Moore M, Goldstein D, Taberner J, Li M, Ferrara S, Le Bruchec Y, Zhang G, Lu B, Biankin AV, Reni M, A-PACT Investigators (2023) Adjuvant nab-Paclitaxel + Gemcitabine in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Results From a Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 41(11):2007–2019. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01134>. Epub 2022 Dec 15. PMID: 36521097; PMCID: PMC10082313
 37. Springfield C, Ferrone CR, Katz AW, Philip P, Hong TS, Hackert T, Büchler MW, Neoptolemos J (2023) Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 20(5):318–337
 38. Versteijne E, van Dam JL, Suker M, Janssen QP, Grootuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, Bonsing BA, Buijns J, Busch OR, Creemers GM, van Dam RM, Eskens F, Festen S, de Groot JWB, Groot Koerkamp B, de Hingh IH, Homs MYV, van Hooff JE, Kerver ED, Luelmo SAC, Neelis KJ, Nuyttens J, Paardekooper G, Patijn GA, van der Slangen MJC, de Vos-Geelen J, Wilmink JW, Zwiderman AH, Punt CJ, van Tienhoven G, van Eijck CHJ, Dutch Pancreatic Cancer G (2022) Neoadjuvant chemoradiotherapy versus upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: long-term results of the dutch randomized preopanc trial. *J Clin Oncol* 40:1220–1230
 39. Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S, Jackson R, Halloran CM, Rawcliffe C, de Vos-Geelen J, Mukherjee S, Soonawalla Z, Wadsley J, Al-Mukhtar A, Dickson E, Graham J, Jiao L, Wasan HS, Tait IS, Prachalias A, Ross P, Valle JW, O'Reilly DA, Al-Sarireh B, Gwynne S, Ahmed I, Connolly K, Yim KL, Cunningham D, Armstrong T, Archer C, Roberts K, Ma YT, Springfield C, Tjaden C, Hackert T, Büchler MW, Neoptolemos JP, European Study Group for Pancreatic C (2023) Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, folifirinox, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (espac5): A four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 8:157–168
 40. Katz MHG, Shi Q, Meyers J, Herman JM, Chuong M, Wolpin BM, Ahmad S, Marsh R, Schwartz L, Behr S, Frankel WL, Collisson E, Leenstra J, Williams TM, Vaccaro G, Venook A, Meyerhardt JA, O'Reilly EM (2022) Efficacy of preoperative mfolfirinox vs mfolfirinox plus hypofractionated radiotherapy for borderline resectable adenocarcinoma of the pancreas: the a021501 phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 8(9):1263–1270
 41. Seufferlein T, Uhl W, Kornmann M, Algul H, Friess H, König A, Ghadimi M, Gallmeier E, Bartsch DK, Lutz

- MP, Metzger R, Wille K, Gerdes B, Schimanski CC, Graupe F, Kunzmann V, Klein I, Eissler M, Staib L, Waldschmidt D, Bruns C, Wittel U, Fichtner-Feigl S, Daum S, Hinke A, Blome L, Tannapfel A, Kleger A, Berger A, Kestler AMR, Schuhbauer JS, Perkhof L, Tempero M, Reinacher-Schick AC, Ettrich TJ (2022) Perioperative or only adjuvant gemcitabine plus nab-paclitaxel for resectable pancreatic cancer (neonax)—a randomized phase ii trial of the aio pancreatic cancer group. *Ann Oncol* 34(1):91–100
42. Springfield C, Neoptolemos JP (2022) The role of neoadjuvant therapy for resectable pancreatic cancer remains uncertain. *Nat Rev Clin Oncol* 19:285–286
43. Kunzmann V, Siveke JT, Algul H, Goekkurt E, Siegler G, Martens U, Waldschmidt D, Pelzer U, Fuchs M, Kullmann F, Boeck S, Ettrich TJ, Held S, Keller R, Klein I, Germer CT, Stein H, Friess H, Bahra M, Jakobs R, Hartlapp I, Heinemann V (2021) German Pancreatic Cancer Working G, investigators N: Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by folfirinix induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (neolap-aio-pak-0113): A multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 6:128–138
44. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, Borbath I, Bouche O, Shannon J, Andre T, Mineur L, Chibaudel B, Bonnetain F, Louvet C, Group LAPT (2016) Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: The lap07 randomized clinical trial. *JAMA* 315:1844–1853
45. Fietkau R, Ghadimi M, Grützmann R, Wittel UA, Jacobasch L, Uhl W, Croner RS, Bechstein WO, Neumann UP, Waldschmidt D, Boeck SH, Moosmann N, Reinacher-Schick AC, Golcher H, Adler W, Semrau S, Kallies A, Hecht M, Tannapfel A, Oettle H (2022) Randomized phase iii trial of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemotherapy alone for nonresectable locally advanced pancreatic cancer: First results of the conko-007 trial. *J Clin Oncol* 40:4008–4008



Galenus von Pergamon Preis

Galenus-von-Pergamon-Preis 2023 - die Kandidaten

Follikuläres Lymphom: Mit Lunsumio® ist der erste bispezifische Antikörper verfügbar

Mosunetuzumab (Lunsumio®) von Roche ist ein humanisierter, bispezifischer Antikörper, der T-Zellen gezielt an B-Zellen bindet und so deren Abtötung bewirkt. Bei der Behandlung des refraktären oder rezidierten (r/r) follikulären Lymphoms (FL) wird mit dem Anti-CD20/CD3-Antikörper ein neues Wirkprinzip realisiert.

Das FL ist das häufigste indolente Non-Hodgkin-Lymphom in westlichen Ländern und wird mehrheitlich in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien diagnostiziert. Meist ist dann eine medikamentöse Therapie indiziert. Bei Betroffenen in gutem Allgemeinzustand können mit Standardkombinationsbehandlungen aus Chemotherapie plus einem Anti-CD20-Antikörper Remissionsraten von $\geq 80\%$ erreicht werden. Beim r/r FL bleibt die Therapie jedoch weiterhin herausfordernd.

Mit Mosunetuzumab wurde im Juni 2022 der erste monoklonale bispezifische Antikörper zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit r/r FL und mindestens zwei Vortherapien zugelassen und ist seitdem in Deutschland verfügbar.

Zulassungsrelevant war die Studie GO29781, in der Mosunetuzumab als intravenöse Monotherapie bei stark vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit ungünstiger Prognose anhaltende Remissionen von hoher Qualität vermittelte [Budde LE et al. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1055–65]. Das erste Ansprechen auf die Therapie wurde rasch – nach median 1,4 Monaten – verzeichnet. Ein komplettes Ansprechen (CR) wurde nach median drei Monaten erreicht. Nach median 27 Monaten Follow-up hatten 80% der Behandelten objektiv und 60% komplett angesprochen [Bartlett NL et al. *Blood.* 2022; <https://doi.org/jz65>]. 79,5% derjenigen mit

CR blieben mindestens 24 Monate in Remission. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) wurde noch nicht erreicht; die 24-Monats-PFS-Rate betrug 51,4%. Im Vergleich zu den Vortherapien der Behandelten waren die Raten für das objektive Ansprechen und für das CR höher und die mediane Zeit bis zum Ansprechen bzw. bis zur nächsten Therapie sowie die Dauer des CR und des PFS länger.

Mosunetuzumab zeigte ein handhabbares und konsistentes Sicherheitsprofil ohne unerwartete Sicherheitssignale. Zytokinfreisetzungssyndrome (CRS), die als Klasseneffekt T-Zell-aktivierender Therapien bekannt sind, waren meist mild oder moderat ausgeprägt und auf den ersten Zyklus beschränkt. Es gab keine Hinweise auf chronische Toxizität. Die Rate der Nebenwirkungen, die zu einem Mosunetuzumab-bezogenen Abbruch der Therapie führten, war mit 2,2% gering. Die Monotherapie mit Mosunetuzumab erfolgt zeitlich befristet und ist ambulant möglich.

Infos zum Preis

Mit dem Galenus-von-Pergamon-Preis, gestiftet von der Springer Medizin Verlag GmbH, werden seit 1985 jedes Jahr herausragende Arzneimittelinnovationen in Deutschland ausgezeichnet. Dieses Jahr sind dafür 17 Bewerbungen eingereicht worden. Die Preisverleihung findet am 19. Oktober im Rahmen eines Festaktes in Berlin statt. (neu)