

Chirurg 2019 · 90:674
<https://doi.org/10.1007/s00104-019-1003-4>
 Online publiziert: 8. Juli 2019
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2019



O. Strobel · M. W. Büchler

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Fortschritte in der neoadjuvan- ten Therapie bei lokal fort- geschrittenem Pankreaskarzinom

Originalpublikation

Murphy JE, Wo JY, Ryan DP et al (2019) Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX in combination with losartan followed by chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0892>. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31145418

Hintergrund. Früher galt das lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinom (LAPC) als unheilbar. Nach Etablierung effektiver Kombinationschemotherapien im palliativen Setting werden diese auch in neoadjuvanter Intention beim LAPC eingesetzt. Retrospektive Studien aus spezialisierten Zentren beschreiben Resektionsraten von $\geq 60\%$ bei Patienten, bei denen nach neoadjuvanter Therapie mit FOLFIRINOX eine Operation durchgeführt wird. Allerdings blieb bisher unklar, wie hoch die Resektionsrate bezogen auf alle Patienten ist, die eine neoadjuvante Therapie beginnen (Intention-to-treat [ITT]-Population). Murphy et al. führten nun eine Phase-2-Studie zur neoadjuvanter Therapie durch, die zum ersten Mal ITT-Daten zu Resektionsraten bei LAPC zeigt.

Methoden. In die Studie wurden 49 Patienten mit LAPC (interdisziplinäre Evaluation) und gutem Performance-Status (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] 0 oder 1) eingeschlossen. Die Patienten erhielten neoadjuvant 8 Zyklen FOLFIRINOX in Kombination mit dem Angiotensinrezeptorblocker Losartan. Präklinische Vorarbeiten hatten ergeben, dass eine Angiotensinrezeptorblockade über eine Reduktion der Stroma-

reaktion zu vermehrter Aufnahme und erhöhter Wirksamkeit der Chemotherapie im Tumorgewebe führt. Patienten, die nach dieser Therapie einen resektablen Tumor hatten, erhielten zusätzlich eine Kurzzeitbestrahlung (5×5 Gy Protonen). Patienten, deren Tumor weiterhin als irresektabel eingestuft wurde, erhielten eine Radiochemotherapie (50,4 Gy, Boost bis 58,8 Gy, Fluorouracil oder Capecitabine). Patienten ohne Progress wurde anschließend exploriert mit dem Ziel der Resektion. Primärer Endpunkt war die R0-Resektionsrate (R0-Definition: 0 mm Sicherheitsabstand).

Ergebnisse. Von 49 Patienten erhielten 39 (80%) die gesamten 8 Zyklen FOLFIRINOX/Losartan. Eine Kurzzeitbestrahlung wurde bei 7 (16%), das lange Bestrahlungsschema bei 38 (84%) Patienten durchgeführt. Eine \geq drittgradige Toxizität trat bei 25 (51%) Patienten auf. Ein partielles radiologisches Ansprechen wurde bei 23 (47%), eine stabile Erkrankung bei 21 (43%) Patienten beobachtet. Bei 42 (86%) Patienten wurde eine Exploration durchgeführt, wobei in 34 von 49 (69%) der neoadjuvant behandelten Patienten (ITT) eine R0-Resektion erreicht werden konnte. Erwähnenswert ist, dass hierfür nur bei 5 Patienten eine Gefäßresektion (4-mal Pfortader, 1-mal A. hepatica) notwendig war. Das mediane Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben waren 31.4 bzw. 17.5 Monate in der ITT-Population und 33.0 bzw. 21.3 Monate bei den Patienten mit R0-Resektion.

Diskussion. Die Autoren folgern, dass eine neoadjuvante Chemotherapie mit FOLFIRINOX, Losartan und Bestrahlung zum erfolgreichen Downstaging bei LAPC und einer hohen (R0) Resektionsrate von 69% führt. Diese Studie markiert einen wichtigen Fortschritt in der Therapie des LAPC, weil sie erstmals eine so hohe Resektionsrate in einer ITT-Population zeigt. Es sollten jedoch mehrere Einschränkungen beachtet werden: Die Studie ist relativ klein und unizentrisch. Die Beurteilung der Resektabilität ist subjektiv, und es bleibt unklar, wie viele der Tumoren primär im strengen Sinne irresektabel waren. (In der eigenen Erfahrung sind bei LAPC auch nach neoadjuvanter Therapie mit FOLFIRINOX meist weiterhin venöse Resektionen notwendig.) Es bleibt unklar, welche Bedeutung die einzelnen Komponenten der intensiven Therapie (FOLFIRINOX, Losartan, Bestrahlung) für die beobachtete hohe Effektivität haben. Die guten Überlebensdaten werden zudem auch durch strenge Einschlusskriterien mit bedingt (73% ECOG 0, 12% ECOG 1).

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. O. Strobel
 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
 Transplantationschirurgie, Universität
 Heidelberg
 Im Neuenheimer Feld 110, 69120 Heidelberg,
 Deutschland
 Oliver.Strobel@med.uni-heidelberg.de

Interessenkonflikt. O. Strobel und M.W. Büchler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.