

Schweiz. Gastroenterol. 2021 · 2:138–147
<https://doi.org/10.1007/s43472-021-00054-y>
 Angenommen: 16. September 2021
 Online publiziert: 15. Oktober 2021
 © Der/die Autor(en) 2021



Anna Silvia Wenning¹ · Christoph O. Ryser² · Andreas Andreou¹ · Beat Gloor¹ · Martin D. Berger²

¹ Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern, Bern, Schweiz

² Universitätsklinik für Medizinische Onkologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern, Bern, Schweiz

Neues zur Therapie des Pankreaskarzinoms: Hoffnung am Horizont?

Einleitung

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas ist ein biologisch aggressives Malignom, das leider in der Regel ohne Frühsymptome auftritt und für dessen Früherkennung es kein sinnvolles Screening gibt.

Im Jahr 2020 lag die geschätzte Inzidenz für das Pankreaskarzinom weltweit bei 4,9/100.000 und in der Schweiz bei 8,5/100.000 Einwohnern. Die Mortalität lag 2020 weltweit bei 4,5/100.000 Fällen, in der Schweiz bei 7,2/100.000 Fällen (altersstandardisierte Inzidenzrate, beide Geschlechter; [1]). Die Inzidenz ist 4- bis 5-fach höher in Europa, Nordamerika, Australien und Neuseeland verglichen mit dem Rest der Welt. Zwischen 1990 und 2017 fand sich weltweit ein Anstieg der altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsrate, einhergehend mit der steigenden Lebenserwartung der Menschen [2]. Berechnungen postulieren, dass das Pankreaskarzinom 2030 weltweit bereits die zweithäufigste krebserkrankende Todesursache sein wird [3]. **Tab. 1** zeigt die Anzahl der Pankreaskarzinome und Pankreaskarzinomtodesfälle für die Schweiz pro Jahr für die Jahre 2013 bis 2017, wie sie auf der Internetseite der Schweizer Krebsliga erscheinen [4]. Rund 1500 Neuerkrankungen stehen 1305 Todesfälle gegenüber. Es sterben also rund 87 % aller an einem

Pankreaskarzinom erkrankten Patienten auch an diesem Leiden [4].

Zwar beträgt für die Minderheit von Patienten, welche eine onkologisch korrekte und komplette Resektion und auch eine Chemotherapie erhalten, das 5-Jahres-Überleben bis zu 40 % [5], insgesamt muss die Prognose aber nach wie vor als schlecht bezeichnet werden bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 9 % [6]. Dazu tragen die oftmals späte Diagnosestellung im Krankheitsverlauf, die frühe Tumordissemination, das immunsuppressive Tumorumfeld und die molekulare Heterogenität bei. Zu einer leichten Verbesserung der Lebenserwartung bei Diagnose eines Pankreaskarzinoms trugen Verbesserungen in der Supportivtherapie, ein verbesserter Zugang zu medizinischer Versorgung, aber auch Fortschritte in der Therapie selbst bei. Das wachsende Wissen um mutierte DNA-Reparatur-Gene wie BRCA1 und 2 und den Nutzen von PARP-Inhibitoren, die Identifikation von onkogenen Treibermutationen mit therapeutischem Ansatz, das bessere Verständnis um die Tumorumgebung („tumor microenvironment“) und die Pathophysiologie des Immunsystems beim Pankreaskarzinom haben neue Möglichkeiten der Behandlung für einen, wenn auch kleinen, Teil der Patienten ergeben.

Resektionsausmass, technische Aspekte

In den folgenden Abschnitten werden nun aktuelle Kontroversen aus chirurgischer Sicht beleuchtet. Die Pankreaschirurgie ist ein Bereich der Viszeralchirurgie, bei welchem es, mit Ausnahme einer Enukleation, keine kleinen Eingriffe gibt. Eine Enukleation kann bei einem kleinen, oberflächlichen neuroendokrinen Tumor indiziert sein, für die Behandlung des duktales Adenokarzinoms ist ein solches Vorgehen aber ungenügend. Onkologisch korrekte Resektionen sind einzig die Pankreaslinksresektion, die Pankreaskopfresektion im Sinne einer Duodenopankreatektomie und die totale Duodenopankreatektomie.

Die Mittelsegmentresektion als maximal organerhaltende Pankreasteilresektion ist benignen Pankreastumoren, prä-malignen Läsionen wie nichtinvasive intraduktal papillär muzinöse Neoplasien (IPMN) sowie den seltenen Metastasenresektionen im Mittelsegment vorbehalten [7].

Die Pankreaschirurgie ist seit Jahren hoch genormt, die Eingriffe, Pankreaskopfresektion, Pankreaslinksresektion oder totale Pankreasresektion sind sehr weit standardisiert.

Sobald eine Teilresektion am Pankreas notwendig wird, besteht eine Schnittfläche am Pankreas, welche, falls undicht, zum Austritt von Pankreassaft und damit zur verzögerten Heilung führt.

Die Autoren Anna Silvia Wenning und Christoph O. Ryser teilen sich die Erstautorenschaft.

Tab. 1 Pankreaskarzinom: jährliche Inzidenz und Todesfälle in der Schweiz (2013 bis 2017)

	Männer	Frauen	Gesamt
Neuerkrankungen pro Jahr (Inzidenz)	760 (50,6%)	742 (49,4%)	1502 (100%)
Anteil an allen Krebs-Neuerkrankungen pro Jahr (%)	3,3	3,8	3,5
Todesfälle pro Jahr (Mortalität)	643 (84,6%)	662 (89,2%)	1305 (86,9%)
Anteil an allen Krebstodesfällen pro Jahr (%)	6,8	8,7	7,7

Ein durch einen Tumor gestautes Pankreas wird durch Bindegewebezunahme fester und gibt damit für die chirurgischen Nähte ein besseres Nahtlager. Oft führt die tumorbedingte Stauung auch zu einer Dilatation des Ductus Wirsungianus, was bei gleichzeitiger Stauung und Dilatation auch des D. choledochus zum typischen „double duct sign“ führt, das immer in Hinblick auf einen Pankreaskopftumor vertieft abgeklärt werden muss. Eine Pankreaskopfresektion bei „double duct sign“ entspricht heute einem einfachen Eingriff, der in aller Regel ohne Bluttransfusion und postoperative intensivmedizinische Betreuung durchgeführt werden kann. Die mittlere Hospitalisationszeit nach einer einfachen Pankreaskopfresektion liegt bei 8–10 Tagen. Umgekehrt sind fehlende Erweiterung des Pankreas-Ausführungsgangs und weiches Pankreasgewebe Risikofaktoren für das Auftreten einer Nahtinsuffizienz und Pankreasfistel. Dies ist ein gewisses Paradox in der Pankreaschirurgie: je gesünder die Drüse, desto schlechter die Resultate in Bezug auf die chirurgische Morbidität.

Lokale Gefässinfiltration

Leider sind Double-duct-Konstellationen ohne lokale Gefässinfiltrationen die grosse Ausnahme. Bei mehr als 300 durchgeführten Pankreaskopfresektionen seit 2015 an der Universitätsklinik für viszerale Chirurgie und Medizin traf dies auf lediglich knapp 10% zu. Bei allen anderen lag entweder kein „double duct sign“ vor und/oder der Tumor hat die venösen (V. portae, V. mes. sup., V. lienalis) oder arteriellen Hauptgefässe (Truncus coeliacus, A. hep. com., A. hep. dextra, A. mes.sup., A. lienalis) erreicht. Am weitaus häufigsten sind die lokalen venösen Gefässinfiltrationen.

Um diesen lokalen Konstellationen gerecht zu werden, gibt es international standardisierte Definitionen [8, 9]. Auch wenn sich die verschiedenen publizierten Definitionen leicht unterscheiden, so sind im Grunde die Kriterien recht einheitlich:

Borderline-resektabel

- Es besteht ein Tumorkontakt zur A. hepatica, zum Truncus coeliacus oder zur A. mesenterica superior von weniger als 180 Grad.
- Im Bereich der Venenachse (der V. mesenterica superior zur V. portae) darf es bis hin zu einem vollständigen kurzstreckigen Verschluss der Vene kommen, vorausgesetzt es bleibt im Bereich der V. mesenterica superior ein kurzes Segment, welches für eine Resektion und Rekonstruktion der Vene sicher ausgeklemmt werden kann. Die V. lienalis darf verschlossen sein.

Lokal fortgeschritten („locally advanced“)

- Tumorkontakt zur A. hepatica, zum Truncus coeliacus oder zur A. mesenterica superior von mehr als 180 Grad bis hin zur sog. Ummauerung einer Arterie
- Infiltration bis hin zu einem Verschluss der V. mes. sup bis in den Bereich der ersten einmündenden, kräftigen Seitenäste, sodass nicht mehr sicher ausgeklemmt und rekonstruiert werden kann

Im Verlauf der letzten Jahre wurden die Definitionen noch etwas verfeinert und auch biologische Faktoren wie fragliche (aber nicht nachgewiesene) extrapankreatische Tumormanifestation oder Aspekte der Patientenkomorbidität wurden miteinbezogen [10].

Da die Zahl der Rezidive auch nach korrekter und kompletter Chirurgie weiterhin hoch ist, wird das duktales Ade-

nokarzinom des Pankreas, wenn es klinisch diagnostizierbar wird, vermehrt als systemische Erkrankung eingestuft. Vor diesem Hintergrund müssten auch alle resezierbaren Pankreaskarzinome einer neoadjuvanten Therapie unterzogen werden. Da jedoch die Ansprechraten der systemischen Therapie nach wie vor im Bereich von 10–45% liegen, hat sich dies bisher nicht durchgesetzt [11, 12]. Insbesondere primär radikal resezierbare Karzinome werden weiterhin in den allermeisten internationalen Zentren primär reseziert und anschliessend mit adjuvanter Chemotherapie behandelt. Bei den *Borderline-resezierbaren* Tumoren liegen schon einige Daten mit teilweise erfreulichen Resultaten nach neoadjuvanter Therapie vor. Es muss allerdings festgehalten werden, dass es noch völlig unklar ist, ob diese guten Resultate primär dem Wechsel auf neoadjuvante Therapie oder der dadurch verbesserten Selektion der Patienten, welche operiert werden, zugeschrieben werden muss [13].

Die onkologische Linksresektion geht mit einer Resektion der eng mit dem Pankreaskorpus und -schwanz verbundenen Milzgefässe und Splenektomie einher, da damit die regionalen Lymphknoten und die notwendige lokale Radikalität am besten erreicht werden kann.

Rolle der minimal-invasiven chirurgischen Technik

Über die letzten Jahre zeigte sich auch bei der onkologischen Pankreaschirurgie ein klarer Trend zum häufigeren Einsatz der minimal-invasiven Techniken. Dies betrifft primär die Laparoskopie und nun neuerdings zunehmend auch den Einsatz des Roboters, wobei aktuell nur grössere Serien mit dem Da-Vinci-System publiziert sind.

Der technisch einfachere Eingriff für die minimal-invasive Technik ist die Linksresektion. Dazu existieren bereits mehrere Metaanalysen, welche zum Schluss kommen, dass die minimal-invasive Technik mit tiefer Morbidität assoziiert ist, wobei die bedeutendste Komplikation, das Auftreten einer Pankreasfistel in allen Studien für die offenen und die minimal-invasive Technik im gleichen Bereich lag [14]. Die im

A. S. Wenning · C. O. Ryser · A. Andreou · B. Gloor · M. D. Berger

Neues zur Therapie des Pankreaskarzinoms: Hoffnung am Horizont?**Zusammenfassung**

Das Pankreaskarzinom stellt sowohl eine therapeutische Herausforderung dar: für den Chirurgen auf Grund der anatomischen Nähe zu vitalen Arterien und Venen, welche eine onkologische Resektion mit weitem Sicherheitsabstand oft nicht zulassen, für den Onkologen aufgrund der im Vergleich zu anderen Malignomen des Gastrointestinaltrakts limitierten Wirksamkeit einer Systemtherapie. Viele klinische Studien, welche interessante therapeutische Ansätze prüften, verliefen bisher frustant. Im Gegensatz zu anderen soliden Tumoren, bei denen Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) mit Erfolg eingesetzt werden, ist dieser Ansatz

bisher lediglich Patienten mit Mikrosatelliten-instabilen Pankreaskarzinomen (< 1 %) vorbehalten. Präliminäre Daten deuten jedoch auf neue Behandlungsansätze mit ICI in Kombination mit Chemotherapeutika hin. Neue Chemotherapie-Ansätze zielen auf die verbesserte Verfügbarkeit der zytotoxischen Substanzen an der Tumorzelle ab. Ermutigende Ansätze zeichnen sich auch bei den treiber-mutationsgerichteten Behandlungen ab, deren Effektivität zurzeit in laufenden Studien geprüft wird. Für alle mittels Resektion behandelbaren Karzinome gilt, dass die Therapie durch eine Chemotherapie – sei es neoadjuvant

oder adjuvant – ergänzt werden soll. Bei metastasierten, respektive nichtresezierbaren, Pankreaskarzinomen sollte bereits früh im diagnostischen Algorithmus ein NGS durchgeführt werden, um in der Subgruppe von KRAS-Wildtyp-Tumoren potenziell medikamentös angehbare Zielstrukturen zu identifizieren.

Schlüsselwörter

Pankreaskarzinom · Resektion · Neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie · Palliative Chemotherapie · Zielgerichtete Therapie

Du nouveau dans le traitement du cancer pancréatique: de l'espoir à l'horizon?**Résumé**

Le traitement du cancer du pancréas constitue un défi : pour le chirurgien à cause de la proximité anatomique d'artères et de veines vitales, interdisant souvent une résection oncologique avec une large marge de sécurité. Pour l'oncologue à cause de l'efficacité limitée d'un traitement systémique en comparaison avec d'autres malignités du tractus gastro-intestinal. De nombreuses études cliniques réalisées pour évaluer des approches thérapeutiques intéressantes se sont révélées décevantes jusqu'à présent. Contrairement à d'autres tumeurs solides, contre lesquelles des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire sont utilisés avec

succès, cette approche reste à ce jour réservée uniquement aux patients atteints de cancers du pancréas avec instabilité des microsatellites (< 1 %). Les données préliminaires suggèrent cependant de nouvelles approches thérapeutiques à base d'inhibiteurs de point de contrôle immunitaire en association avec des agents chimiothérapeutiques. De nouvelles approches chimiothérapeutiques visent une meilleure disponibilité des substances cytotoxiques au niveau des cellules tumorales. Des approches encourageantes apparaissent aussi pour les traitements ciblant les mutations du conducteur dont l'efficacité est actuellement évaluée dans études en cours.

Pour tous les cancers résecables, le traitement doit être complété par une chimiothérapie (néo-adjuvante ou adjuvante). Lors de cancers pancréatiques métastatiques ou non résecables, il faut procéder à un NGS dès une phase précoce de l'algorithme diagnostique afin d'identifier dans le sous-groupe des tumeurs à KRAS de type sauvage les structures ciblées potentiellement sensibles à un traitement médicamenteux.

Mots clés

Cancer du pancréas · Résection · Chimiothérapie néo-adjuvante/adjuvante · Chimiothérapie palliative · Traitement ciblé

Novità nella terapia del carcinoma pancreatico: speranza all'orizzonte?**Riassunto**

Il carcinoma del pancreas è una sfida terapeutica: per il chirurgo a causa della vicinanza anatomica ad arterie e vene vitali che spesso non permettono una resezione oncologica con un ampio margine di sicurezza, per l'oncologo a causa della limitata efficacia della terapia sistemica rispetto ad altri tumori maligni del tratto gastrointestinale. Finora, molti studi clinici che hanno testato interessanti approcci terapeutici sono stati frustranti. A differenza di altri tumori solidi, dove gli inibitori del checkpoint immunitario (ICI/"immune checkpoint inhibitors") sono stati impiegati con successo, questo approccio è stato finora riservato solo ai

pazienti affetti da tumore pancreatico con instabilità microsatellitare (< 1 %). Tuttavia, i dati preliminari suggeriscono nuovi approcci di trattamento con ICI in combinazione con agenti chemioterapici. Nuovi approcci chemioterapici mirano a migliorare la disponibilità di sostanze citotossiche per la cellula tumorale. Approcci incoraggianti stanno emergendo anche nei trattamenti mirati alla mutazione del driver, la cui efficacia è attualmente testata in studi ancora in corso. Per tutti i carcinomi che possono essere trattati mediante resezione vale il principio secondo cui la terapia deve essere completata da una chemioterapia – sia neoadjuvante

che adjuvante. Nei carcinomi pancreatici metastatici non resecabili, l'NGS ("next generation sequencing"/sequenziamento di nuova generazione) dovrebbe essere eseguito all'inizio dell'algoritmo diagnostico per identificare potenziali strutture bersaglio della terapia farmacologica nel sottogruppo di tumori KRAS wild-type.

Parole chiave

Carcinoma pancreatico · Resezione · Chemioterapia neoadjuvante/adjuvante · Chemioterapia palliativa · Terapia mirata

Jahr 2019 publizierte randomisierte kontrollierte Studie aus den Niederlanden zeigte, dass die Gesamtrate an Komplikationen in der minimal-invasiven Gruppe nicht vermindert ist. Nichtsdestotrotz traten aber weniger Magenentleerungsstörungen auf und die Lebensqualität war besser, ohne dass gleichzeitig die Behandlungskosten angestiegen sind [15].

Die robotische Pankreaskopfresektion wird seit rund 10 Jahren weltweit in einzelnen grossen Zentren durchgeführt. Kürzlich hat das Team der Charité in Berlin publiziert, dass die Einführung der robotischen Pankreaschirurgie ohne Zunahme der Morbidität und Mortalität möglich ist [16].

Mindestfallzahlen

Es ist unbestritten, dass ein Team, welches regelmässig onkologische Pankreasresektionen durchführt, besser gewappnet ist, auf anatomische Varianten, lokale Probleme oder auf postoperativ komplizierte Verläufe zu reagieren und Chirurgie-assoziierte Morbidität und Letalität tief zu halten. An der Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin betrug bei 125 Patienten unter 80 Jahren, die sich 1/2015 bis 3/2019 einer onkologischen Pankreasresektion unterziehen mussten, die Morbidität 20% und die Letalität 2,4% [17]. Ein hoher Qualitätsstandard lässt sich aber nicht durch eine einfache Mindestmengenvorgabe erreichen. Indikatorische Aspekte müssen auch berücksichtigt werden, ebenso wie die Struktur- und Prozessqualität der gesamten Behandlung.

Aktuell gelten für die Pankreaschirurgie in der Schweiz die Vorgaben der Gesundheitsdirektorenkonferenz, welche die hochspezialisierte Medizin im Bereich der Viszeralchirurgie reglementiert. Die Fallzahl von 12 ist, im internationalen Vergleich gesehen, sehr tief und widerspiegelt letztlich auch den föderalistischen Gedanken im Gesundheitswesen in der Schweiz, wo auch Kantone mit niedrigen Bevölkerungszahlen für ihr Kantonsspital die Pankreaschirurgie anbieten wollen. Während im Schlussbericht der Schweizerischen Konferenz der Kantonalen Gesundheits-

direktorinnen und -Direktoren (GDK) vom 31.01.2019 zurückhaltend festgehalten wird, es bestünde keine Unterversorgung, darf prägnanter formuliert werden, dass in der Schweiz eine Überversorgung betreffend das Angebot an Pankreaschirurgie besteht. Im selben Bericht der GDK wird festgehalten, dass im Jahr 2015 729 Pankreasresektionen in der Schweiz durchgeführt wurden – und dies in 43 Spitälern, wovon in 50% weniger als 10 pro Jahr und in einem Drittel maximal 3 Eingriffe pro Jahr durchgeführt wurden! Es wird erwartet, dass bis zum Jahr 2025 die Zahl der Pankreasresektionen gemäss den HSM-Kriterien auf 980 steigen wird. Eine Umfrage bei allen Zentren, die den Leistungsauftrag bereits haben, zeigt, dass diese Mehrarbeit an Pankreasresektionen von den Zentren abgedeckt werden kann.

Resektionsausmass, onkologische Aspekte

Qualität, vom onkologischen Standpunkt gesehen, bedeutet eine genügende Radikalität im Sinne einer adäquaten Anzahl resezierter Lymphknoten sowie speziell bei der Pankreaskopfresektion einer nicht zu hohen Rate an Patienten, bei denen am Schnittrand mikroskopisch noch Karzinomzellen nachgewiesen werden, was einer sog. R1-Situation entspricht.

Betreffend der zu entfernenden Lymphknoten gibt es ein Konsensusstatement der International Study Group on Pancreatic Surgery, das – basierend auf den japanischen Lymphknotengruppierungen – festhält, welche Lymphknotengruppen bei welcher Karzinomlokalisierung entfernt werden müssen [18]. Etwas weniger konkret sind die Angaben in der Literatur, wenn es darum geht, eine minimale Anzahl an zu entfernenden Lymphknoten festzulegen. In der 8. Auflage der Klassifikation maligner Tumoren werden mindestens 12 untersuchte Lymphknoten empfohlen, um ein zuverlässiges N-Stadium festlegen zu können [19].

Die Rate an radikal resezierten Pankreaskopfkarzinomen (kein mikroskopisch nachweisbarer Residualtumor innerhalb 1 mm von der Resektionsfläche,

R0) ist ein wichtiges Qualitätskriterium in der onkologischen Pankreaschirurgie und prognoserelevant.

So beträgt das mediane und 5-Jahres-Überleben bei einer R0-Resektion gemäss obiger Definition 41,6 Monate und 37,7%, was signifikant besser ist als bei Patienten mit R1-Resektion [20]. Noch besser waren die Zahlen in der PRODIGE-24-Studie mit einem medianen Überleben von 54,4 Monaten (s. unten).

Wie viele R0-Resektionen ein Chirurgenteam erreicht, hängt aber nicht nur von der chirurgischen Radikalität anlässlich der Resektion ab, sondern primär auch von der Indikationsstellung. Werden Patienten mit Tumoren dorsal im Pankreaskopf und im Processus uncinatus, welche sehr häufig gegen die V. mesenterica und A. mesenterica superior wachsen, systematisch nicht einer Resektion unterzogen, kann man die Rate an R1-Resektionen drastisch senken. Letztlich ist es sowohl die Biologie des Pankreaskarzinoms als auch die spezielle Anatomie des Pankreas mit mehreren lebenswichtigen Gefässen direkt am Pankreaskopf, welche die onkologisch-chirurgische Radikalität limitieren. Entsprechend ist es Standard, dass sämtliche Patienten mit Pankreaskarzinom nicht nur chirurgisch, sondern auch chemotherapeutisch behandelt werden (s. unten).

In den letzten Jahren hat sich zur Verbesserung der lokalen Radikalität, ohne gleichzeitig risikobehaftete arterielle Resektionen durchführen zu müssen, die irreversible Elektroporation (IRE) als zusätzliches Instrument herauskristallisiert. Bei der IRE, welche während einer Resektion intraoperativ in Form einer sog. „margin accentuation IRE“ durchgeführt werden kann, werden mindestens 2 Nadeln links und rechts des Gefässes (meist A. mesenterica superior, gelegentlich auch Truncus coeliacus oder A. hepatica) positioniert. Der zwischen den Nadeln applizierte Strom führt zu einer Apoptose von Zellen, schon jedoch das Kollagen der Gefässwände, womit die Zone um die Gefässe speziell behandelt werden kann. Erste Daten dieser Kombination (Chirurgie und IRE) weisen auf eine Verbesserung der Prognose hin, ran-

domierte Studien zu diesem Thema fehlen aber noch gänzlich [21].

Etablierte Systemtherapien beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas

Adjuvante Chemotherapie

Rund 20 % der Pankreaskarzinome sind bei Diagnosestellung potenziell resektabel. Die Prognose bleibt jedoch auch nach Komplettresektion (R0) schlecht, weshalb sich bei reseziertem Pankreaskarzinom eine adjuvante Behandlung über 6 Monate als Behandlungsstandard etabliert hat. Die Überlegenheit von Gemcitabin, verglichen gegen die alleinige Nachsorge, wurde 2007 durch die ersten Resultate der CONKO-1-Studie belegt und durch das Follow-up bis 2012 bestätigt (progressionsfreies Überleben [PFS] 13,4 vs. 6,9 Monate, HR 0,55 [95 % KI 0,44–0,69]; p 0,001; medianes Gesamtüberleben [mOS] 22,8 vs. 20,2 Monate, HR 0,76 [95 % KI 0,61–0,95]; p = 0,01; [22, 23]). Die Überlegenheit der Kombination von Gemcitabin mit Capecitabin gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabin wurde in der ESPAC-4-Studie belegt, mit einem medianen Überlebensvorteil (28 vs. 25,5 Monate, HR 0,82 [95 % KI 0,68–0,98], p = 0,032; [24]). Für Patienten mit R0- oder R1-reseziertem Pankreaskarzinom in gutem Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Performance-Status 0–1) hat sich 2018 mit den Resultaten der PRODIGE-24-Studie die Behandlung mit modifiziertem (m)FOLFIRINOX (5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin) als Therapie der Wahl etabliert. mFOLFIRINOX wurde mit Gemcitabin verglichen: PFS 21,6 vs. 12,8 Monate (HR 0,58 [95 % KI 0,46–0,73], p 0,001) und mOS 54,4 vs. 35 Monate (HR 0,64 [95 % KI 0,48–0,86]; p = 0,003; [25]).

Neoadjuvante Chemotherapie

An den meisten internationalen Zentren ist die Indikationsstellung zur neoadjuvanten Chemotherapie gemäss den ESMO und ASCO Guidelines vor allem den „borderline resectable“, aber

auch den lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen vorbehalten. Obwohl die NCCN Guidelines eine neoadjuvante Chemotherapie bei initial resezierbaren Pankreaskarzinomen gegenüber einer Upfront-Resektion als mögliche alternative Therapiestrategie erwähnen, z. B. bei stark erhöhtem CA 19-9 oder radiologisch deutlich fassbarem Befall der peripankreatischen Lymphknoten, entbehrt dieses Vorgehen zur Zeit jeglicher Evidenz. Die Resultate der Phase-III-Alliance-A021806-Studie, welche bei primär resektablen Pankreaskarzinomen das Gesamtüberleben bei einer perioperativen (neoadjuvant und adjuvant) Chemotherapie mit mFOLFIRINOX vs. Upfront-Chirurgie mit anschliessender adjuvanter Chemotherapie mit mFOLFIRINOX prüft, werden frühestens 2030 erwartet (NCT04340141). Bis dahin bleibt bei initial resektablen Pankreaskarzinomen primär die Resektion mit anschliessender adjuvanter Chemotherapie die Standardbehandlung. Die mögliche Verzögerung einer adjuvanten Chemotherapie aufgrund protrahierter postoperativer Erholung und das Erkennen derjenigen Patienten, die aufgrund einer raschen Tumorprogression nicht von einer radikalen Resektion zu profitieren mögen, sprächen grundsätzlich für eine neoadjuvante Therapiestrategie. Die 2020 präsentierten Resultate der PREOPANC-1-Studie, welche die neoadjuvante Radio-/Chemotherapie mit Gemcitabin gegen eine direkte Tumorsektion verglich, vermochte keinen Überlebensvorteil für die präoperative Radio-/Chemotherapie aufzuzeigen, wenn auch die neoadjuvante Radio-/Chemotherapie mit einer höheren R0-Resektionsrate und einem PFS-Vorteil einherging [26].

Palliative Chemotherapie

Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom profitieren primär von einer Systemtherapie mit dem Ziel einer Lebenszeitverlängerung und Kontrolle der tumorassoziierten Beschwerden.

In der PRODIGE-III-Studie wurde die Triplet-Therapie FOLFIRINOX gegen Gemcitabin, den seit 1997 etablierten Therapiestandard, verglichen.

FOLFIRINOX führte zu einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens (11,1 vs. 6,8 Monate, HR 0,57 [95 % KI 0,45–0,73]; p 0,001) und damit zum bevorzugten Therapiestandard für Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0–1; [27]). Retrospektive Analysen zeigten, dass das modifizierte (m)FOLFIRINOX (dosisreduziertes Irinotecan, kein Fluorouracil-Bolus) hinsichtlich Wirksamkeit vergleichbar ist mit normalem FOLFIRINOX bei aber deutlich besserer Verträglichkeit [28, 29]. Insbesondere für die oft älteren Patienten mit jedoch gutem Allgemeinzustand (ECOG 0–1) stellt in der Realität mFOLFIRINOX eine valable Therapieoption dar, wenn auch diese Ergebnisse noch der Überprüfung in einer prospektiven, randomisierten Studie bedürfen [30].

Gemcitabin wurde 2013 in der MPACT-Studie mit Albumin-gebundenem Paclitaxel (nab-Paclitaxel) kombiniert gegen Gemcitabin Monotherapie verglichen. Das mediane Gesamtüberleben war unter der Kombinationstherapie signifikant länger, nämlich 8,5 Monate, verglichen mit 6,7 Monate unter Gemcitabin-Monotherapie (HR 0,72, [95 % KI 0,617–0,835]; p 0,001; [31]), womit ein alternativer Therapiestandard mit günstigerem Toxizitätsprofil gegenüber FOLFIRINOX geschaffen wurde. Die beiden Therapieoptionen wurden bisher nicht prospektiv direkt gegeneinander verglichen. Retrospektive „Real-world“-Analysen weisen darauf hin, dass Patienten in gutem Allgemeinzustand mit FOLFIRINOX-Therapie ein längeres Gesamtüberleben aufweisen verglichen mit nab-Paclitaxel und Gemcitabin [32, 33].

Die GABRINOX-Studie, eine Phase-II-Studie, evaluierte eine Therapie mit Gemcitabin und nab-Paclitaxel im 2-wöchentlichen Wechsel mit FOLFIRINOX. Die Gesamtansprechrate lag bei hohen 63,2 % (95 % KI 49,3–75,5 %) und das mediane Gesamtüberleben bei 17,8 Monaten (95 % KI 11,7–21,3), bei akzeptabler Toxizität [34] – ein weiterer interessanter Therapieansatz, der bis anhin aber noch keine Verwendung im klinischen Alltag findet.

Bei älteren Patienten mit einem reduzierten ECOG-Performance-Status (2)

ist eine Monotherapie mit Gemcitabin erste Wahl. Je nach klinischer Situation (ECOG 3) und dem Vorhandensein von Komorbiditäten muss mit den Patienten auch die Möglichkeit einer „best supportive care“-Strategie diskutiert werden [30].

Der Weg zytotoxischer Substanzen zu den Tumorzellen wird durch das desmoplastische Stroma, welches die Tumorzellen umgibt, kompromittiert. Ein neuer Therapieansatz besteht darin, bekannte zytotoxische Substanzen dahingehend zu verändern, dass sie diese Barriere überwinden können und in ausreichend hoher Konzentration zu den Tumorzellen gelangen. Nanoliposomales Irinotecan (Nal-IRI), ein Liposomen-encapsuliertes Irinotecan, wurde in der NAPOLI-1-Studie in zweiter Therapielinie nach vorangegangener Gemcitabin-basierter Chemotherapie untersucht. Durch die Encapsulierung verbleibt Irinotecan länger im Blut und gelangt in höherer Konzentration zu den Tumorzellen. Die Kombination von Nal-IRI mit Fluorouracil und Folsäure führte, verglichen gegen Fluorouracil + Folsäure, zu einem signifikanten Überlebensvorteil (6,1 vs. 4,2 Monate; HR 0,67 [95% KI 0,49–0,92]; $p=0,012$; [35]). Für die Patienten, welche in erster Linie mit FOLFIRINOX behandelt wurden, stellt diese Zweitlinientherapie keine Option dar. Überdies wurde Nal-IRI gegen Fluorouracil verglichen, eine heute fast schon obsoletere Therapie in dieser Situation.

Aktuell in Testung befindliche neuere Chemotherapie-Kombinationen

EndoTAG-1 ist ein von einer kationischen Lipidmembran encapsuliertes Paclitaxel, das an Endothelien von Tumorgefäßen bindet und aufgenommen wird und damit antivaskuläre und anti-angiogenetische Aktivität aufweist. Die Resultate der Phase-II-Studie, welche EndoTAG-1 in Kombination mit Gemcitabin gegen Gemcitabin Monotherapie verglich, wies einen PFS- und OS-Vorteil für die Kombinationstherapie nach [36]. Die nachfolgende Phase-III-Studie, in welcher EndoTAG-1 in Kombination mit Gemcitabin gegen Gemcitabin-

Monotherapie als Zweitlinientherapie nach Versagen einer FOLFIRINOX-Therapie verglichen wird, hat die Rekrutierung abgeschlossen, und der Studienabschluss wird im Juni 2022 erwartet (NCT03126435; [37]).

Mögliche prädiktive Biomarker für platinbasierte palliative Chemotherapie

Sowohl somatische als auch Keimbahn-Mutationen in DNA-Reparaturgenen (homologe Rekombinationsreparatur), wie z.B. BRCA, PALB2, CHEK2 und ATM, weisen eine erhöhte Chemosensibilität für platinbasierte Chemotherapien auf. Retrospektive Studien deuten auf ein verbessertes Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom hin, welche über Mutationen in DNA-Reparaturgenen verfügen und mit (m)FOLFIRINOX behandelt wurden [38].

Zielgerichtete Therapien

PARP-Inhibition

Die Prävalenz von Keimbahnmutationen der DNA-Reparatur-Gene BRCA1 und 2 und PALB2 in Pankreaskarzinomen liegt bei 5–9%, somatische Mutationen von BRCA1 und 2 sind in bis zu 9% der Pankreaskarzinome nachweisbar [39]. Sie führen zu defizitären DNA-Reparaturmechanismen (DDR) in Tumorzellen. Zytostatika verursachen mitunter DNA-Einzelstrangbrüche. Die Reparatur wird durch Poly-ADP-Ribose-Polymerasen (PARP) initiiert. Durch PARP-Inhibitoren wird dieser Reparaturmechanismus gehemmt, was zu DNA-Doppelstrangbrüchen führt, welche wiederum durch DNA-Reparaturproteine behoben werden. Durch eine „loss-of-function“-Mutation oder Deletion entfällt dieser Reparaturmechanismus, der Zelltod ist die Folge.

Der Nutzen einer Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib nach initialem Ansprechen auf eine platinbasierte Erstlinientherapie wurde bei Patienten mit Nachweis einer BRCA1- oder BRCA2-Keimbahnmutation und metastasiertem Pankreaskarzinom in der

POLO-Studie, einer Phase-III-Studie, gegen Placebo verglichen. Das progressionsfreie Überleben unter Olaparib war signifikant länger (7,4 Monate) als unter Placebo (3,8 Monate; HR 0,53 [95% KI 0,35–0,82]; $p=0,0004$), nicht aber das mediane Gesamtüberleben [40].

Die Kombination eines PARP-Inhibitors mit Immuntherapie als Erhaltungstherapie im Anschluss an eine platinbasierte Chemotherapie, unabhängig davon, ob eine DNA-Reparatur-Genmutation vorliegt, wird aktuell in der PARPVAX-Studie untersucht. Niraparib, ein hochspezifischer PARP-1/2-Inhibitor, wird mit Nivolumab oder Ipilimumab in dieser randomisierten Phase-II-Studie kombiniert. Die laufende Studie wird voraussichtlich im Dezember 2021 abgeschlossen (NCT03404960).

Veliparib, ebenfalls ein PARP-Inhibitor, kombiniert mit Chemotherapie (Cisplatin und Gemcitabin), bei Patienten mit einer Keimbahnmutation im BRCA1, BRCA2 oder PALB2 + Gen, brachte in einer Phase-II-Studie keinen Überlebensvorteil, verglichen mit alleiniger Chemotherapie (PFS 10,1 vs. 9,7 Monate, $p=0,73$, mOS 15,5 vs. 16,4 Monate, $p=0,6$), aber höherer Toxizität. Das mediane Gesamtüberleben von 16,4 Monaten übertrifft aber die bisherigen OS-Daten für Behandlungen des metastasierten Pankreaskarzinoms [41] und weist auf den Nutzen einer platinbasierten Chemotherapie für Patienten mit keimbahnmutierten DNA-Reparaturgenen hin [42].

Treibermutationen, Mutationen in Tumorsuppressorgenen und die therapeutischen Ansätze

Die häufigsten somatischen Mutationen im Pankreaskarzinom sind Treibermutationen z.B. im KRAS-Gen (95%), aber auch Mutationen in Tumorsuppressorgenen wie p53, SMAD4 und CDKN2A [43].

Der überschaubare Anteil an KRAS-Wildtyp-Pankreaskarzinomen beträgt ca. 5%, bei denen wir potenziell medikamentös angehbare onkogene Treiber identifizieren können, wie z.B. HER2-Amplifikationen, BRAF, NTRK-Muta-

tionen und FGFR oder *NRG1*-Translokationen [44, 45].

RAS-Mutationen

Die Tyrosinkinase-Signalwege, welche die RAS-MAPK und auch die PI3-AKT-Kaskade umfassen, spielen eine relevante Rolle in der Entstehung und dem Wachstum des Pankreaskarzinoms [46]. In 90–95 % der Pankreaskarzinome sind KRAS-Mutationen nachweisbar. Am häufigsten sind KRAS-G12D- (51 %) und KRAS-G12V-Mutationen (30 %), welche bisher noch nicht zielgerichtet angegangen werden können [47]. Etwa 3 % der Pankreaskarzinome weisen eine KRAS-G12C-Mutation auf [48]. Die 2020 publizierten Daten der CodeBreak100-Studie lassen auf eine neue Therapieoption für Tumoren mit dieser speziellen Mutation hoffen, im Gegensatz zu den übrigen KRAS-Mutationen. In der Phase-I-Basket-Studie wurde die Wirksamkeit des selektiven KRAS-G12C-Inhibitors Sotorasib (AMG510) nachgewiesen, insbesondere auch bei Pankreaskarzinomen [49]. Folgestudien (Phase 1/2) sind offen (NCT04303780, NCT04185883).

MEK-Inhibition

Versuche der medikamentösen Inhibition der „mitogen/extracellular signal-related Kinase“ (MEK, Kinase im KRAS-Signalweg distal der aktivierenden Mutation) mit Selumetinib (in Kombination mit Erlotinib) und Trametinib in Kombination mit Gemcitabin vermochten in Phase-II-Studien bisher keinen klinisch relevanten Nutzen zu zeigen [50, 51].

EGFR-Mutationen

Der „epidermal growth factor receptor“ (EGFR), mitverantwortlich für die Zellproliferation, -überleben und -differenzierung, ist ein bei verschiedenen Tumorentitäten etablierter und effektiver Angriffspunkt für die zielgerichtete Therapie, nicht aber beim Pankreaskarzinom. Phase-III-Studien mit Erlotinib und Cetuximab in Kombination mit Chemotherapie vermochten aber keinen klinischen

Nutzen beim Pankreaskarzinom nachzuweisen [52, 53].

NRG1-Fusionen

Bei Vorliegen von Neuregulin 1 (NRG1)-Fusionen (Prävalenz beim Pankreaskarzinom: 1 %) konnte mit dem Einsatz von Zenocutuzumab eine Gesamtansprechrate von 42 % verzeichnet werden [54].

Cyclin-Kinasen

Angesichts der Häufigkeit der CDKN2A-Mutationen wurde in einer Phase-I-Studie eine Kombinationstherapie mit Dinaciclib, einem cyclinabhängigen Kinase-Inhibitor und einem Akt-Inhibitor geprüft, welche jedoch frustriert verlief [55]. Ebenso vermochte die Kombination aus Ribociclib, einem CD4/6-Inhibitor und Everolimus (mTOR-Inhibitor) in einer Phase-I-Studie kein Therapieansprechen zu verzeichnen [56]. Abemaciclib, ein weiterer CD4/6-Inhibitor, wird zurzeit in Kombination mit Gemcitabin in einer Phase-II-Studie getestet (NCT02981342).

Anti-Tumorstroma-Therapie

Mit dem Ziel, die Behandlungsstrategie beim Pankreaskarzinom zu verbessern, wurden Therapieansätze geprüft, die auf Komponenten der extrazellulären Matrix wie z. B. Hyaluronan abzielen. Präklinische und klinische Daten zeigten, dass eine Anreicherung von Hyaluronan im tumorassoziierten Stroma mit einem aggressiveren klinischen Verlauf, Therapieresistenz und schlechter Prognose assoziiert ist. Mögliche Gründe hierfür sind die erschwerte Penetration von Chemotherapeutika durch das dichte Stromanezwerk ins Tumorgewebe. Um die Verteilung der Systemtherapeutika innerhalb der Tumormikroumgebung zu verbessern, wurden „Anti-Tumorstroma“-gerichtete Therapien geprüft [57]. Während präklinische und frühe klinische Daten vielversprechend waren, zeigte eine kürzlich randomisierte Phase-III-Studie beim metastasierten Pankreaskarzinom keinen Überlebensvorteil bei Patienten, welche mit einer Kombinationstherapie aus Gemcitabine/nab-Paclitaxel

und Pegvorhyaluronidase alpha im Vergleich zu Gemcitabin/nab-Paclitaxel alleine behandelt wurden [58].

Gegen den Tumorzellmetabolismus gerichtete Therapien

Devimistat hemmt selektiv den mitochondrialen Stoffwechsel in den Tumorzellen und führt somit zu Apoptose von Tumorzellen. In Kombination mit mFOLFIRINOX konnte in einer Phase-I-Studie eine gute Verträglichkeit sowie eine Ansprechrate von 61 % verzeichnet werden [59]. Die Resultate einer Phase-III-Studie, welche FOLFIRINOX ± Devimistat untersuchte, werden Ende 2021 erwartet (NCT03504423).

Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie

Die Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren führte in den letzten Jahren bei verschiedenen Tumorentitäten zu einem epochalen Behandlungsfortschritt, nicht aber beim Pankreaskarzinom – auch nicht mit dualer Immuncheckpoint-Inhibition und in Kombination mit Chemotherapie oder Bestrahlung [60]. Einzig bei Vorliegen einer Mikrosatelliten-Instabilität (1 % der Tumoren) konnte bisher ein Ansprechen auf eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie gezeigt werden [61]. Die Resultate der KEYNOTE 158 zeigen aber, dass selbst innerhalb der Mikrosatelliten-instabilen Tumoren die Entität Pankreaskarzinom schlechter auf Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie anspricht (22 Patienten, ORR: 18,2 %, progressionsfreies Überleben: 2,1 Monate, medianes Gesamtüberleben: 4 Monate; [62]). Gründe für die unzureichende Wirksamkeit von Immuntherapien mögen in der geringen Tumormutationslast, einer tiefen Neoantigenlast und in der niedrigen Immunogenität des Pankreaskarzinoms liegen. Das dichte peritumorale Stroma generiert ein hypoxisches Umfeld durch die reduzierte Perfusion und fördert die Rekrutierung von immunosuppressiven Zellen durch die Aktivierung von tumorassoziierten Fibroblasten mit folgender Sekretion u. a. des transformie-

renden Wachstumsfaktors(TGF)- β und Interleukin-6 [63]. Die kürzlich am ASCO Annual Meeting 2021 präsentierten Resultate der randomisierten Phase-II-PRINCE-Studie zeigten mit der Kombinationstherapie bestehend aus Gemcitabin/nab-Paclitaxel und Nivolumab ein vielversprechendes medianes Gesamtüberleben von 16,7 Monaten sowie eine 1-Jahres-Überlebensrate von 57,3% [64].

Take-home message

Die chirurgische Behandlung des Pankreaskarzinoms sollte nur in Zentren mit ausgewiesener Expertise und entsprechend hohen Fallzahlen durchgeführt werden. Die Chemotherapie ist nach wie vor Standard in der medikamentösen Behandlung des Pankreaskarzinoms. Tumoren mit Mutationen in Genen der homologen Rekombinationsreparatur zeigen ein gutes Ansprechen auf platinbasierte Chemotherapien. Neuere, vielversprechende therapeutische Behandlungsansätze sind Kombinationstherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren und Chemotherapeutika, deren Anwendung in klinischen Studien geprüft wird, sowie zielgerichtete Therapien bei Nachweis von Treibermutationen. Im Zuge der personalisierten Medizin empfehlen wir, beim metastasierten Pankreaskarzinom bereits früh im diagnostischen Abklärungsalgorithmus molekulargenetische Testungen (NGS) durchzuführen, um bereits im Vorfeld Patienten zu identifizieren, welche in der ersten Therapielinie eher von einer platinbasierten Chemotherapie profitieren und in späteren Linien allenfalls für eine zielgerichtete Therapie qualifizieren.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Beat Gloor

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern
Bern, Schweiz
beat.gloor@insel.ch

Funding. Open access funding provided by University of Bern

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A.S. Wenning, C.O. Ryser, A. Andreou, B. Gloor und M.D. Berger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Sung H et al (2021) Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Pourshams A et al (2019) The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 4(12):934–947
3. Rahib L et al (2014) Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 74(11):2913–2921
4. Krebsliga (2020) Zahlen Fakten. <https://www.krebsliga.ch/ueber-krebs/zahlen-fakten/>. Zugegriffen: 23.7.2021
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2020) Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 70(1):7–30
6. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V (2019) Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors. *World J Oncol* 10(1):10
7. Muller MW et al (2009) Middle segmental pancreatic resection: an organ-preserving option for benign lesions. *Chirurg* 80(1):14–21
8. Bockhorn M et al (2014) Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the international study group of pancreatic surgery (ISGPS). *Surgery* 155(6):977–988
9. Varadhachary GR et al (2006) Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* 13(8):1035–1046
10. Nappo G, Donisi G, Zerbi A (2021) Borderline resectable pancreatic cancer: Certainties and controversies. *World J Gastrointest Surg* 13(6):516–528
11. Sohal DPS et al (2021) Efficacy of perioperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 7(3):421–427
12. Ahmad SA et al (2020) Surgical outcome results from SWOG S1505: a randomized clinical trial of mFOLFIRINOX versus gemcitabine/nab-paclitaxel for perioperative treatment of resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 272(3):481–486
13. Kaufmann B et al (2019) Neoadjuvant treatment for borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Dig Surg* 36(6):455–461
14. Venkat R et al (2012) Laparoscopic distal pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 255(6):1048–1059
15. de Rooij T et al (2019) Minimally invasive versus open distal pancreatectomy (LEOPARD): a multicenter patient-blinded randomized controlled trial. *Ann Surg* 269(1):2–9
16. Timmermann L et al (2021) Implementation of robotic assistance in pancreatic surgery: experiences from the first 101 consecutive cases. *J Clin Med* 10(2):229. <https://doi.org/10.3390/jcm10020229>
17. Andreou A et al (2021) The impact of patient age \geq 80 years on postoperative outcomes and treatment costs following pancreatic surgery. *J Clin Med* 10(4):696. <https://doi.org/10.3390/jcm10040696>
18. Tol JA et al (2014) Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the international study group on pancreatic surgery (ISGPS). *Surgery* 156(3):591–600
19. Wittekind C (2017) TNM Klassifikation maligner Tumoren Bd. 8. Wiley,
20. Strobel O et al (2017) Pancreatic cancer surgery: the new R-status counts. *Ann Surg* 265(3):565–573
21. Rai ZL et al (2021) Irreversible electroporation (IRE) in locally advanced pancreatic cancer: a review of current clinical outcomes, mechanism of action and opportunities for synergistic therapy. *J Clin Med* 10(8):1609
22. Oettle H et al (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
23. Oettle H et al (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
24. Neoptolemos JP et al (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
25. Conroy T et al (2018) FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 379(25):2395–2406
26. Versteijne E et al (2020) Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the Dutch randomized phase III PREOPANC trial. *J Clin Oncol* 38(16):1763–1773

27. Conroy T et al (2011) FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364(19):1817–1825
28. Baldini C et al (2017) Safety and efficacy of FOLFIRINOX in elderly patients with metastatic or locally advanced pancreatic adenocarcinoma: a retrospective analysis. *Pancreatol* 17(1):146–149
29. Kang H et al (2018) Comparison of efficacy and safety between standard-dose and modified-dose FOLFIRINOX as a first-line treatment of pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol* 10(11):421
30. Glatzer M et al (2020) Choice of first line systemic treatment in pancreatic cancer among national experts. *Pancreatol* 20(4):686–690
31. Von Hoff DD et al (2013) Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 369(18):1691–1703
32. Wang Y, Camateros P, Cheung WY (2019) A real-world comparison of FOLFIRINOX, gemcitabine plus nab-paclitaxel, and gemcitabine in advanced pancreatic cancers. *J Gastrointest Cancer* 50(1):62–68
33. Chan KK et al (2020) Real-world outcomes of FOLFIRINOX vs gemcitabine and nab-paclitaxel in advanced pancreatic cancer: a population-based propensity score-weighted analysis. *Cancer Med* 9(1):160–169
34. Assenat E et al (2018) Sequential treatment with nab-paclitaxel plus gemcitabine and folfox in metastatic pancreatic adenocarcinoma: GABRINOX phase II results. *J Clin Oncol*. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4109
35. Wang-Gillam A et al (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
36. Löhr JM et al (2012) Cationic liposomal paclitaxel plus gemcitabine or gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a randomized controlled phase II trial. *Ann Oncol* 23(5):1214–1222
37. Chen L-T, Su M-H (2020) EndoTAG-1 plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with measurable locally advanced and/or metastatic adenocarcinoma of the pancreas failed on FOLFIRINOX treatment (NCT03126435). *J Clin Oncol*. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.TPS4669
38. Sehdev A et al (2018) Germline and somatic DNA damage repair gene mutations and overall survival in metastatic pancreatic adenocarcinoma patients treated with FOLFIRINOX. *Clin Cancer Res* 24(24):6204–6211
39. Wong W et al (2020) BRCA mutations in pancreas cancer: spectrum, current management, challenges and future prospects. *CMAR* 12:2731
40. Golan T et al (2019) Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 381(4):317–327
41. O'Reilly EM et al (2020) Randomized, multicenter, phase II trial of gemcitabine and cisplatin with or without veliparib in patients with pancreas adenocarcinoma and a germline BRCA/PALB2 mutation. *J Clin Oncol* 38(13):1378
42. Wattenberg MM et al (2020) Platinum response characteristics of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA1, BRCA2 or PALB2 mutation. *Br J Cancer* 122(3):333–339
43. Jones S et al (2008) Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 321(5897):1801–1806
44. Chou A et al (2013) Clinical and molecular characterization of HER2 amplified-pancreatic cancer. *Genome Med* 5(8):1–11
45. Hainsworth JD et al (2018) Targeted therapy for advanced solid tumors on the basis of molecular profiles: results from MyPathway, an open-label, phase IIa multiple basket study. *J Clin Oncol* 36(6):536–544
46. Witkiewicz AK et al (2015) Whole-exome sequencing of pancreatic cancer defines genetic diversity and therapeutic targets. *Nat Commun* 6(1):1–11
47. Bryant KL et al (2014) KRAS: feeding pancreatic cancer proliferation. *Trends Biochem Sci* 39(2):91–100
48. Zeitouni D et al (2016) KRAS mutant pancreatic cancer: no lone path to an effective treatment. *Cancers* 8(4):45
49. Hong DS et al (2020) KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med* 383(13):1207–1217
50. Ko AH et al (2016) A multicenter, open-label phase II clinical trial of combined MEK plus EGFR inhibition for chemotherapy-refractory advanced pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 22(1):61–68
51. Infante JR et al (2014) A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of trametinib, an oral MEK inhibitor, in combination with gemcitabine for patients with untreated metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Eur J Cancer* 50(12):2072–2081
52. Moore MJ et al (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
53. Philip PA et al (2010) Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: southwest oncology group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol* 28(22):3605
54. Schram AM et al (2021) Efficacy and safety of zenocutuzumab in advanced pancreatic cancer and other solid tumors harboring NRG1 fusions. *J Clin Oncol* 39(15):3003
55. Murphy AG et al (2020) A phase I study of dinaciclib in combination with MK-2206 in patients with advanced pancreatic cancer. *Clin Transl Sci* 13(6):1178–1188
56. Weinberg BA et al (2020) A phase I study of ribociclib plus everolimus in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma refractory to chemotherapy. *J Pancreat Cancer* 6(1):45–54
57. Kudo D et al (2017) The development of a novel therapeutic strategy to target hyaluronan in the extracellular matrix of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Mol Sci* 18(3):600
58. Van Cutsem E et al (2020) Randomized phase III trial of pegvorhyaluronidase alfa with nab-paclitaxel plus gemcitabine for patients with hyaluronan-high metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 38(27):3185–3194
59. Alistar A et al (2017) Safety and tolerability of the first-in-class agent CPI-613 in combination with modified FOLFIRINOX in patients with metastatic pancreatic cancer: a single-centre, open-label, dose-escalation, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 18(6):770–778
60. Henriksen A et al (2019) Checkpoint inhibitors in pancreatic cancer. *Cancer Treat Rev* 78:17–30
61. Le DT et al (2017) Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357(6349):409–413
62. Marabelle A et al (2020) Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 38(1):1–10
63. Hilmi M et al (2018) Immune therapies in pancreatic ductal adenocarcinoma: where are we now? *World J Gastroenterol* 24(20):2137
64. O'Hara MH et al (2021) Gemcitabine (Gem) and nab-paclitaxel (NP) ± nivolumab (nivo) ± CD40 agonistic monoclonal antibody APX005M (sotigalimab), in patients (Pts) with untreated metastatic pancreatic adenocarcinoma (mPDAC): Phase (Ph) 2 final results. *J Clin Oncol*. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4019

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hier steht eine Anzeige.

