

Adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie des lokalisierten Pankreaskarzinoms

Markus Kapp, Volker Kunzmann

Zusammenfassung

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) stellt für die Mehrzahl der Patienten eine systemische Erkrankung dar; das unterstreicht die wichtige Rolle einer effektiven systemischen medikamentösen Tumorthherapie. Relevante Prognoseverbesserungen für Patienten mit lokalisierten PDAC sind daher nur durch optimierte multimodale Therapiekonzepte unter Einschluss adjuvanter und/oder neoadjuvanter Chemotherapien zu erwarten. Während die adjuvante Chemotherapie des resezierten PDAC mit hoher Evidenz bereits fest etabliert ist, stellen neoadjuvante Strategien (Chemo- und/oder Radiochemotherapie) wegen des Fehlens positiver randomisierter Studien

weiterhin keinen Therapiestandard dar. Neue wirksamere Kombinationschemotherapien (FOLFIRINOX, Gemcitabin/nab-Paclitaxel), für die in der metastasierten Situation 3–4-fach höhere Ansprechraten und ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber dem langjährigen Standard Gemcitabin gezeigt werden konnten, eröffnen hier neue Perspektiven und befinden sich derzeit sowohl in der adjuvanten als auch in der neoadjuvanten Situation in klinischer Testung.

Schlüsselwörter: Duktales Pankreaskarzinom (PDAC), adjuvante/neoadjuvante Chemotherapie, FOLFIRINOX, Gemcitabin/nab-Paclitaxel

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) weist mit 8% die niedrigste 5-Jahres-Überlebensrate aller Krebserkrankungen in Deutschland auf [20]. Ursache ist bei Fehlen von Frühsymptomen und geeigneten Früherkennungs- oder Screeningmaßnahmen die relativ späte Diagnosestellung in bereits fortgeschrittenen Stadien (nur 15–20% primär resektabel, 25–30% lokal fortgeschritten und 55–60% primär metastasiert) sowie ein hohes Rezidivrisiko nach chirurgischer Resektion [10]. Neuere präklinische Untersuchungen zur Tumorbiologie des PDAC konnten die hohe Fernmetastasierungskompetenz bestätigen, die im Gegensatz zu

anderen epithelialen Tumoren bereits in pankreatischen Präkanzerosen (pankreatische intraepitheliale Neoplasien = PanINs) auftreten kann [18]. Historisch betrachtet stellt die chirurgische Resektion das einzige potenziell kurative Therapieverfahren beim PDAC dar. Aktuelle Langzeitdaten aus prospektiven Studien zeigen jedoch ein sehr hohes Rezidivrisiko (93% während median 11,3 Jahren Nachbeobachtung) nach alleiniger chirurgischer Therapie [15]. Relevante Prognoseverbesserungen für Patienten mit lokalisierten PDAC sind daher in erster Linie von einer besseren Kontrolle der okkulten Mikrometastasierung zu erwarten.

Definition und Staging des lokalisierten PDAC

Ein präzises prätherapeutisches Staging, basierend auf einer hochqualitativen Schnittbilddiagnostik mittels Computertomografie (CT), ist die Grundlage für eine optimale stadiengerechte Behandlung von Patienten mit lokalisierten PDAC. Leider existierten bislang zur Beurteilung der Resektabilität eines lokalisierten PDAC keine einheitlichen Kriterien, was die Interpretation der verfügbaren Studien einschränkt. Innerhalb der lokalisierten, nicht-metastasierten PDAC werden derzeit gemäß aktueller NCCN-Guideline auf der Basis standardisierter anatomischer Kriterien (v. a. Gefäßbeteiligung) ein resektables, ein lokal fortgeschrittenes (irresektables) und ein grenzwertig resektables PDAC („Borderline resectable“) differenziert (Tab. 1; NCCN Guidelines „Pancreatic adenocarcinoma“, Version 2013). Dieses klinische Stagingssystem findet international die höchste Akzeptanz und wurde jüngst auch in der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie zum Pankreaskarzinom übernommen [20]. Daher sollte es in Zukunft die Basis von Therapieentscheidungen innerhalb multidisziplinärer Tumorboards darstellen und in zukünftigen klinischen Studien zum lokalisierten PDAC konsequent angewendet werden.

Adjuvante Therapie des resektablen PDAC

Über die Jahre führten die sehr hohen Rezidivraten resezierter PDAC zur

	Resektabel (15–20%)*	Grenzwertig Resektabel (5–10%)*	Irresektabel (20–25%)*
V. mesenterica superior / Pfortader	Tumor-Gefäß Kontakt <180°	Tumor-Gefäß Kontakt ≥ 180° und/oder rekonstruierbare Okklusion	Nicht-rekonstruierbare Okklusion
A. mesenterica superior	Kein Kontakt	Tumor-Gefäß Kontakt < 180°	Tumor-Gefäß Kontakt ≥ 180°
A. hepatica communis	Kein Kontakt	Kurzstreckiger Kontakt, rekonstruierbar	Nicht-rekonstruierbarer Tumor-Gefäß Kontakt
Truncus coeliacus	Kein Kontakt	Tumor-Gefäß Kontakt < 180°	Tumor-Gefäß Kontakt ≥ 180°

Tabelle 1: Klinisches Staging des lokalisierten PDAC.

* Anteil an neu diagnostizierten PDAC

Überprüfung verschiedener adjuvanter Therapiestrategien. Basierend auf den Studienergebnissen der „Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie“ (AIO), Charité-Onkologie (CONKO-001-Studie) und der „European Group for Pancreatic Cancer“ (ESPAC-1- und ESPAC-3-Studie) hat sich in erster Linie die adjuvante Therapie mit Gemcitabin etabliert [13, 14, 16, 23]. Zwar ist eine adjuvante Applikation von 5-FU/Folsäure ähnlich effektiv [14], wird aber aufgrund eines ungünstigeren Profils an Nebenwirkungen nur als sekundäre Option eingesetzt.

Im Gegensatz zu den Erfahrungen aus der adjuvanten Therapie des kolorektalen Karzinoms scheint beim PDAC weniger der möglichst frühe Beginn der Adjuvanz als vielmehr die komplette Durchführung über sechs Monate von Bedeutung zu sein. In der retrospektiven Analyse der ESPAC-3-Daten führte selbst eine Verzögerung der adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin um bis zu zwölf Wochen nicht zu einem ungünstigen Effekt (Hazard Ratio 0,985), wohingegen eine Beendigung vor Ablauf von 6 Monaten ein unabhängiger negativer prognostischer Faktor war (Hazard Ratio 0,516; [24]). Anhand dieser Ergebnisse kann resezierten Patienten durchaus zunächst die Durchführung einer Rehabilitations-Maßnahme postoperativ empfohlen werden mit dem Ziel, durch die verbesserte Rekonvaleszenz eine Komplettierung der sechsmonatigen adjuvanten Chemotherapie zu gewährleisten.

Anhand der Studienerfahrungen ist eine kombinierte Radiochemotherapie im adjuvanten Setting einer alleinigen

Chemotherapie nicht überlegen [13, 17, 19] und sollte nur im Rahmen klinischer Studien zum Einsatz kommen.

Die adjuvante Therapie verbessert das mediane Überleben auf 20–25 Monate und erzielt etwa eine Verdopplung des 5-Jahres-Überlebens von den beschriebenen 10% auf 21% in der Studie CONKO-001 [15] bzw. 24% in der ESPAC-3-Studie [14], sodass man letztendlich jedem Patienten nach operativer Primärtherapie eines PDAC eine adjuvante oder eine im Falle einer R1-Resektion eher als additiv zu bezeichnende Chemotherapie anbieten sollte.

In der Vergangenheit wurden verschiedene negative prognostische Faktoren wie fortgeschrittene Tumorgroße (T3/T4), R1-Resektion, eine N+-Situation oder auch molekulare Faktoren (SPARC, hENT1) in retrospektiven Analysen auf ihren prognostischen/prädiktiven Wert überprüft [4, 21, 22]. Interessanterweise zeigt sich hier in der retrospektiven Analyse der CONKO-001-Daten ein negativer prognostischer Effekt der Expression des Proteins SPARC (zuständig für den transzellulären Albumintransport im Tumorstroma) auf die Wirksamkeit einer adjuvanten Gemcitabin-Therapie [21]. Ähnliche Bedeutung scheint eine niedrige Expression des Nukleosid-Transporters hENT1 in den Tumorzellen zu haben, da diese Subgruppe unter adjuvanter Chemotherapie mit Gemcitabin ein um zehn Monate kürzeres Überleben aufweist, wie die retrospektive Analytik der ESPAC-3-Daten demonstriert [6].

Durch die Berücksichtigung negativer prognostischer Faktoren inklusive der molekularen Diagnostik scheinen

sich insgesamt durchaus Risikofaktoren definieren zu lassen, die die Therapiesteuerung des individuellen Patienten beeinflussen könnten. Aufgrund der retrospektiven Natur dieser Erfahrungen haben diese bisher keinen Eingang in die klinische Routine im Sinne einer individualisierten Therapiesteuerung gefunden, sollten aber durchaus in prospektiven Ansätzen weiter verfolgt werden.

Weitere adjuvante Therapieoptionen sind im Moment klinisch noch nicht etabliert, werden aber im Rahmen von noch rekrutierenden (ESPAC-4: Gemcitabin +/- Capecitabin, ACCORD: Gemcitabin vs. FOLFIRINOX) oder bereits abgeschlossenen Studien der deutschen CONKO-Studiengruppe (CONKO-005: Gemcitabin +/- Erlotinib, CONKO-006: Gemcitabin +/- Sorafenib) in ihrer Wirksamkeit überprüft. Die Ergebnisse dieser Kombinationstherapien, die z. T. in der palliativen Therapiesituation ihren festen Platz gefunden haben, werden mit Spannung erwartet [2]. Interessant werden sicherlich auch die Untersuchungen zum Stellenwert von nab-Paclitaxel in der adjuvanten Therapie, das ebenfalls seit dem letzten Jahr durch die Ergebnisse der MPACT-Studie [25] eine vielversprechende Therapieoption in der palliativen Situation darstellt. Die Eignung der Kombination von Gemcitabin/nab-Paclitaxel vs. der etablierten Therapie mit Gemcitabin in der adjuvanten Situation ist Gegenstand einer jüngst angelaufenen, globalen Phase-III Studie (APACT-Studie). Durch die postulierte Beeinflussung von SPARC durch nab-Paclitaxel sind diese Studien auch hin-

sichtlich einer individualisierten Therapiesteuerung von großem Interesse.

Der Punkt einer individuell oder zumindest auf ethnische Aspekte optimierten Therapie wird auch durch Erfahrungen der JASPAC-01-Studie (Japan Adjuvant Study Group of Pancreatic Cancer) unterstützt, die in der japanischen Kohorte durch die adjuvante Therapie mit dem oral zu verabreichenden Fluorpyrimidin S-1 einen für das PDAC eindrücklichen Überlebensvorteil (Hazard Ratio 0,54) mit einem medianen Gesamtüberleben von 48 Monaten zeigte, was einer Verdopplung des bisherigen Gesamtüberlebens entspricht. Diese Ergebnisse sind jedoch bisher lediglich in Form eines Meeting-Abstracts publiziert [3], sodass hier mit Interesse die weitere Auswertung der Daten erwartet werden darf.

Neoadjuvante Therapie des resektablen PDAC

Aufgrund fehlender Evidenz aus publizierten Studien werden neoadjuvante Therapiekonzepte (Chemotherapie, Radio(chemo)therapie) bei Patienten mit als resektabel eingeschätztem PDAC außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen [20]. Tumorbilologisch erscheinen neoadjuvante systemische Therapieansätze auch beim resektablen PDAC aufgrund der hohen Metastasierungskompetenz sehr attraktiv, während alleinige, lokale strahlentherapeutische Ansätze weniger Aussicht auf eine Verbesserung des Gesamtüberlebens eröffnen. Entsprechende klinische Studien zur Evaluation neoadjuvanter Kombinationschemotherapien beim resektablen PDAC befinden sich derzeit auch in Deutschland in Vorbereitung

(NEOPAC mit Gemcitabin/Oxaliplatin; NEONAX mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel).

Neoadjuvante Therapie des irresektablen bzw. grenzwertig resektablen PDAC (lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom = LAPC)

Primäres Ziel einer neoadjuvanten Therapie des primär irresektablen bzw. grenzwertig resektablen PDAC ist die Herstellung einer (sekundären) Resektabilität bzw. Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer mikroskopisch Schnitttrand-negativen Resektion (R0-Resektion). Die Prognose neoadjuvant vorbehandelter und anschließend R0-resezierter Patienten mit LAPC entspricht der des mit adjuvanter Chemotherapie behandelten primär resektablen PDAC (medianes Gesamtüberleben

	Studie (Jahr)	Regime	N	Medianes Überleben (Monate)	Hazard Ratio (95%-KI)
Abgeschlossene Studien	CONKO-001 (2013)	Gemcitabin vs. Beobachtung	354	22,8 vs. 20,2	0,76 (0,61–0,95)
	JSAP-02 (2009)	Gemcitabin vs. Beobachtung	118	22,3 vs. 18,4	0,77 (0,52–1,15)
	ESPAC-3 (2010)	Gemcitabin vs. 5-FU/FA	1.094	23,2 vs. 23,0	0,94 (0,81–1,09)
	JASPAC-01 (2013)	Gemcitabin vs. S-1	378	25,5 vs. 46,3	0,56 (0,36–0,87)
Studien mit noch laufender Rekrutierung oder ausstehender Auswertung bei abgeschlossener Rekrutierung	CONKO-005* EUDRA-CT 2007-003813-15	Gemcitabin vs. Gemcitabin/Erlotinib	436 (geplant)	-	-
	CONKO-006** EUDRA-CT 2007-000718-35	Gemcitabin vs. Gemcitabin/Sorafenib	162 (geplant)	-	-
	PRODIGE NCT 01526135	Gemcitabin vs. FOLFIRINOX	490 (geplant)	-	-
	ESPAC-4 EUDRA-CT 2007-004299-38	Gemcitabin vs. Gemcitabin/Capecitabin	1.080 (geplant)	-	-
	APACT NCT 01964430	Gemcitabin vs. Gemcitabin/nab-Paclitaxel	800 (geplant)	-	-

Tabelle 2: Abgeschlossene und laufende Therapiestudien zur adjuvanten Therapie des resezierten PDAC.

* bei R0-Resektion; ** bei R1- Resektion; KI: Konfidenzintervall

20–24 Monate), während Patienten mit LAPC ohne sekundäre Resektion eine deutlich ungünstigere Langzeitprognose aufweisen (medianes Gesamtüberleben 9–15 Monate; [5, 9]). Dies wird durch eine aktuelle Cochrane-Analyse bestätigt, die trotz mäßiger Qualität der Studien einen Vorteil einer radikalen Resektion gegenüber einer palliativen (5-FU- bzw. Gemcitabin-basierten) Chemotherapie bei Patienten mit LAPC nachweisen konnte [7].

Bezüglich der Auswahl der optimalen neoadjuvanten Therapiestrategie (primäre Radiochemotherapie vs. Induktionschemotherapie gefolgt von Radiochemotherapie vs. alleinige Gemcitabin-basierte Chemotherapie) lässt sich trotz mittlerweile dreier vorliegender randomisierter Phase-III-Studien sowie einer Vielzahl kleinerer Phase-I-II-Studien innerhalb der letzten drei Jahrzehnte kein Therapiestandard für Patienten mit irresektablem bzw. grenzwertig resektablem PDAC ableiten (Tab. 3; [1, 8, 12]). Dies ist hauptsächlich auf die große Heterogenität der Studien hinsichtlich Einschlusskriterien bzw. bislang uneinheitlich bewerteten Resektabilitätskriterien zurückzuführen. Zudem erlaubt im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten die radiologische Beurteilung des Ansprechens auf eine neoadjuvante Therapie beim irresektablen und auch beim grenzwertig resektablen PDAC keine ausreichenden Rückschlüsse auf die tatsächliche Resektabilität nach chirurgischer Exploration [11], sodass die Indikation zur chirurgischen (Re-)Exploration bei Patienten

mit nicht progredienter Erkrankung nach neoadjuvanter Vorbehandlung großzügiger gestellt werden sollte. Neben der Heterogenität der Einschlusskriterien scheint auch die breitere Anwendung bzw. Verfügbarkeit effektiverer Zweitlinien-Chemotherapien Einfluss auf die Langzeitprognose von Patienten mit LAPC zu haben, was möglicherweise die längeren Gesamtüberlebenszeiten (12–16 Monate) in aktuellen Studien erklären könnte.

Das zuletzt in vielen Leitlinien (einschließlich des S3-Leitlinien-Updates zum PDAC) empfohlene sequenzielle Behandlungskonzept aus neoadjuvanter Induktionschemotherapie und anschließender Radiochemotherapie für nicht progrediente Patienten mit LAPC kann aufgrund des in der LAP07-Studie gezeigten Fehlens eines Überlebensvorteils gegenüber einer alleinigen Gemcitabin-basierten Chemotherapie nicht mehr als allgemeiner Therapiestandard empfohlen werden, zumal die aus der metastasierten Situation bekannten wirksameren Kombinationschemotherapien (FOLFIRINOX, Gemcitabin/nab-Paclitaxel) bislang nicht in prospektiv randomisierten Studien beim LAPC geprüft wurden. Daher kann weder der Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie noch einer neoadjuvanten Radiochemotherapie außerhalb von Studien empfohlen werden [20]. Der Stellenwert der neuen intensiveren Kombinationschemotherapien wie auch die Rolle der Radiochemotherapie muss im Rahmen weiterer prospektiver klinischer Studien neu bewertet wer-

den, bevor man definitive Aussagen zum optimalen Therapiekonzept für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Stadien treffen kann. Einschränkend muss man jedoch erwähnen, dass aufgrund des Nebenwirkungsprofils beide neuen Kombinations-Schemata (FOLFIRINOX, Gemcitabin/nab-Paclitaxel) bislang nur für Patienten in ausreichend gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) sowie ohne biliäre Cholestase (Bilirubin < 1,5 bzw. 1,0 mg/dl) eingesetzt werden können.

Die ersten Daten zum Einsatz der neuen Kombinationschemotherapien (FOLFIRINOX, Gemcitabin/nab-Paclitaxel) aus retrospektiven Registerstudien bzw. kleinen monozentrischen Phase-I/II-Studien sind allerdings äußerst vielversprechend, da sowohl die Progressionsrate unter/nach intensiverer Induktionschemotherapie deutlich gesenkt werden konnte (5–15% unter Kombinationschemotherapie vs. 25–30% unter Gemcitabin) als auch höhere sekundäre Resektionsraten berichtet wurden (bis 40% unter Kombinationschemotherapie vs. 5–10% unter Gemcitabin; [9]). Zu beiden Fragestellungen (Stellenwert der lokalen Radiochemotherapie nach Induktionschemotherapie bzw. Stellenwert von Gemcitabin/nab-Paclitaxel und FOLFIRINOX beim LAPC) wurden in Deutschland zwei prospektive multizentrische Studien initiiert (CONKO-007, NEOLAP). Die NEOLAP-Studie (AIO-PAK-0113-Studie) prüft hierbei erstmals auch den Stellenwert einer obligaten explorativen Laparatomie für nicht-progrediente Pa-

Studie (Jahr)	Regime	N	Medianes progressionsfreies Überleben (Monate)	Medianes Überleben (Monate)
FFCD/SFRO 2000/01 (2008) [1]	RCT* → Gem vs. Gem	59	n.a.	8,6
		60	n.a.	vs. 13,0; p = 0,03
ECOG E4201 (2011) [12]	RCT** → Gem vs. Gem	34	6,0	11,1
		37	vs. 6,7	vs. 9,2; p=0,017
LAP-07 (2013) [8]	Gem ± Erlotinib → RCT vs. Gem ± Erlotinib	133	9,9	15,2
		136	vs. 8,4	vs. 16,4; p= 0,829

Tabelle 3: Randomisierte Phase-III Studien zum Vergleich Radiochemotherapie vs. Chemotherapie bei LAPC.

*RCT= 60 Gy + 5-FU/Cisplatin; **RCT = 50,4 Gy + Gemcitabin; ***RCT = 54 Gy + Capecitabin

tienten mit primär irresektabelm bzw. grenzwertig resektabelm PDAC nach intensivierter Induktionstherapie, um die bislang unzuverlässigen radiologischen Response- bzw. Resektabilitätskriterien zu umgehen. Ferner gilt es im Rahmen dieser laufenden prospektiven Studien Biomarker (wie z. B. Smad4/DPC4, CXCR4, SPARC, hENT1) auf ihre prognostische und prädiktive Aussagekraft zu validieren, insbesondere um in Zukunft die aus Autopsie-Studien bekannte kleine Subgruppe mit LAPC und fehlender Fernmetastasierungskompetenz (10–15% der Patienten mit LAPC) für intensivierte lokoregionäre Therapieansätze zu stratifizieren.

Summary

Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy of pancreatic cancer

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) usually represents – even for patients without detectable distant metastases – a primary systemic disease and emphasizes the important role of effective systemic treatment. Significant improvement of prognosis for patients with localized PDAC can only be expected from optimal multimodal treatment approaches including adjuvant and/or neoadjuvant chemotherapy. While adjuvant chemotherapy for resected PDAC has already become standard of care, the role of neoadjuvant treatment strategies (either chemotherapy or radiochemotherapy) in localized PDAC remains unclear despite multiple prospective studies. Novel effective combination chemotherapies (such as FOLFIRINOX or gemcitabine/nab-paclitaxel), which have been shown to increase response rates three- to fourfold and improve overall survival in the metastatic

setting as compared to the long-standing chemotherapy standard gemcitabine, open new perspectives and are currently explored in several clinical trials in the adjuvant and neoadjuvant setting.

Keywords: Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), adjuvant/neoadjuvant chemotherapy, FOLFIRINOX, gemcitabine/nab-paclitaxel

Literatur

1. Chauffert B et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFD/ SFRO study. *Ann Oncol* 2008; 19: 1592-9.
2. Conroy T et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-25.
3. Fukutomi A et al. JASPAC 01: Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 for patients with resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (15S): (ASCO 2013, Abstract #4008).
4. Genkinger JM et al. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk. *Int J Cancer* 2011; 129: 1708-17.
5. Gillen S et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Medicine* 2010; 7: e1000267.
6. Greenhalf W et al. Pancreatic cancer hENT1 expression and survival from gemcitabine in patients from the ESPAC-3 trial. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: dji347.
7. Gurusamy KS et al. Resection versus other treatments for locally advanced pancreatic cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014; 2: CD010244.
8. Hammel P et al. Comparison of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: Final results of the international phase III LAP 07 study. *J Clin Oncol* 2013; 31 (15S): (ASCO 2013, Abstract #LBA4003).
9. Heinemann V et al. Neoadjuvant treatment of borderline resectable and non-resectable pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 2484-92.
10. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605-17.
11. Katz MH et al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer* 2012; 118: 5749-56.
12. Loehrer PJ et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4105-12.
13. Neoptolemos JP et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1576-85.

14. Neoptolemos JP et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: A randomized controlled trial. *J Am Med Ass* 2010; 304: 1073-81.

15. Oettle H et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: The CONKO-001 randomized trial. *J Am Med Ass* 2013; 310: 1473-81.

16. Oettle H et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: A randomized controlled trial. *J Am Med Ass* 2007; 297: 267-77.

17. Regine WF et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1319-26.

18. Rhim AD et al. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell* 2012; 148: 349-61.

19. Schmidt J et al. Open-label, multicenter, randomized phase III trial of adjuvant chemoradiation plus interferon alfa-2b versus fluorouracil and folinic acid for patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4077-83.

20. Seufferlein T et al. Ductal pancreatic adenocarcinoma. *Dtsch Aerztebl Int* 2014; 111: 396-402.

21. Sinn M et al. SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with gemcitabine: Results from the CONKO-001 study. *Ann Oncol* 2014; 25: 1025-32.

22. Sinn M et al. Does long-term survival in patients with pancreatic cancer really exist? Results from the CONKO-001 study. *J Surg Oncol* 2013; 108: 398-402.

23. Ueno H et al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy of Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 2009; 100: 870-3.

24. Valle JW et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: Ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 504-12.

25. Von Hoff DD et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-703.



Univ.-Prof. V. Kunzmann
Medizinische Klinik und Poliklinik II der
Universität Würzburg & Comprehensive
Cancer Center Mainfranken
Schwerpunkt Medizinische Onkologie –
Zentrum für Innere Medizin (A3.-1.919)
Oberdürrbacher Str. 6, D-97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-40004 oder -40160
Fax: 0931/201-640004
kunzmann_v@ukw.de