



Universitätsklinikum Ulm  
Kompetenzzentrum für Ihre Gesundheit

Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU)

## 5. Jahrestagung ADDZ, Bonn 15. Juni 2013

# Die neue S3 Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“

Thomas Seufferlein  
Klinik für Innere Medizin I  
Universität Ulm



ulm university universität  
**uulm**



# Grundlage des Updates:

---

## **S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ 2007** Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz (13. – 14.10.2006)

S3-Guidelines “Exocrine pancreatic cancer” 2007

### **Authors**

G. Adler, T. Seufferlein, S. C. Bischoff, H.-J. Brambs, S. Feuerbach, G. Grabenbauer, S. Hahn, V. Heinemann, W. Hohenberger, J. M. Langrehr, M. P. Lutz, O. Micke, H. Neuhaus, P. Neuhaus, H. Oettle, P. M. Schlag, R. Schmid, W. Schmiegel, K. Schlottmann, J. Werner, B. Wiedenmann, I. Kopp

## Zeitlicher Ablauf des Konsensusprozesses

Rubrik	Teilpunkt	Zeitraum
Initiierung	Festlegung eines Termins für die Konferenz	4/2011
	Auswahl der Konferenzteilnehmer	10/2010 - 3/2011
	Erstellung der Fragenkataloge sowie deren Überarbeitung und Ergänzung durch die jeweiligen Arbeitsgruppen (Themenkomplex 3-5)	3-4/2011
Literaturrecherche	Erstellung von Suchbegriffen für die Literaturrecherche	6/2011
	Systematische Literaturrecherche	7/2011
Delphi- Befragung	Versand der endgültigen Fragebögen mit seit 2007 veröffentlichter Literatur	8/2011
	Beantwortung der Fragenkataloge durch die Arbeitsgruppen	8/2011 - 3/2012
	Zusammenfassung/ Auswertung der Ergebnisse der Fragenkataloge durch den Koordinator und Versand mit Empfehlungen an alle Teilnehmer der Konsensuskonferenz	5/2012
Konferenz	Vorbesprechung der Konsensuskonferenz per Telefonkonferenz	26.04.2012
	Konsensuskonferenz:	
	Arbeitsgruppensitzungen	15.05.2012
	Plenarsitzung	16.05.2012

# S3-Leitlinie - Arbeitsgruppen

## 1. Chirurgische Therapie Leiter:

Prof. Dr. W. Uhl

St. Josef-Hospital  
Klinikum der Ruhr- Universität, Klinik für Chirurgie, Bochum

## Mitglieder:

Prof. Dr. H. Friess

Klinikum rechts der Isar der TU,  
Chirurgische Klinik, München  
Rotkreuzklinikum München,  
Chirurgische Abteilung, München

Prof. Dr. M. Schoenberg

Universitätsklinikum, Klinik für  
Allgemein, Viszeral- und Thoraxchirurgie,  
Hamburg

Prof. Dr. J. R. Izbicki

Karolinska Institutet  
Department of Clinical Science, Intervention and Technology, Stockholm  
Universitätsklinikum,  
Chirurgische Klinik, Mannheim  
Universitätsklinikum, Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Abteilung für Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie,  
Rostock

Prof. Dr. M. Lühr

Prof. Dr. S. Post

Prof. Dr. E. Klar

## 3. Neoadjuvante und palliative Therapie Leiter:

Prof. Dr. M. Stuschke

Universitätsklinikum, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie,  
Essen  
Campus Virchow- Klinikum, CharitéCentrum 14 Med.Klinik  
Abt.Hämatologie u.Onkologie, Berlin  
Klinikum Esslingen gGmbH, Klinik für Allgemeine Innere Medizin,

PD Dr. H. Oettle

Prof. M. Geissler

## Mitglieder:

Prof. Dr. M. Lerch

Universitätsklinikum, Innere Medizin A,  
Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie und  
Ernährungsmedizin, Greifswald  
Universitätsklinikum, Medizinische Klinik II,  
SP Gastroenterologie, Gießen

Prof. Dr. Elke Roeb

Prof. Dr. M. Geißler

Klinikum Esslingen gGmbH, Klinik für Allgemeine Innere Medizin,  
Onkologie / Hämatologie, Gastroenterologie und Infektiologie

Prof. Dr. A. Reinacher- Schick

Universitätsklinikum, Medizinische Klinik der Ruhr- Universität- Bochum  
Klinikum rechts der Isar der TU,  
II, Medizinische Klinik und Poliklinik (Gastroenterologie),  
München

PD Dr. J. Siveke

Universitätsklinikum, Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie,  
Freiburg

Prof. Dr. Werner Hohenberger

Universitätsklinikum, Chirurgische Klinik, Erlangen  
Charité Universitätsmedizin,

Prof. Dr. V. Budach

Prof. Dr. R. Fietkau

Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Berlin  
Universitätsklinikum, Strahlenklinik, Erlangen  
Klinikum Darmstadt GmbH, Klinik für Allgemein, Thorax-  
und Viszeralchirurgie, Darmstadt

Prof. Dr. E. Yekebas

Prof. Dr. D. Arnold

Universitätsklinikum, Universitäres Cancer Center, Hamburg

## 2. Chirurgische Therapie/ Pathologie Leiter:

Prof. Dr. A. Tannapfel

Institut für Pathologie der Ruhr-Universität am  
Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum Bergmannsheil,  
Bochum

## Mitglieder:

Prof. Dr. J. Werner

Universitätsklinikum, Abteilung für Allgemeine,  
Viszerale und Transplantationschirurgie, Heidelberg  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität  
Dresden,  
Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie,  
Dresden

Prof. Dr. H. D. Saeger

Charité Universitätsmedizin, Klinik für Allgemein, Viszeral- und  
Transplantationschirurgie, Berlin  
Marienkrankenhaus gGmbH, Institut für Pathologie, Hamburg  
Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie  
der Technischen Universität München  
Universitätsmedizin,

Prof. Dr. M. Glanemann

Prof. Dr. J. Lüttges

I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz  
Universitätsklinikum, Institut für Pathologie, Kiel  
Universitätsklinikum, Klinik für  
Allgemein, Viszeral- und Thoraxchirurgie,  
Hamburg

Prof. Dr. Klöppel

Prof. Dr. P. R. Galle

Prof. Dr. C. Röcken

Universitätsklinikum, Institut für Pathologie, Ulm  
Universitätsklinikum, Klinik für Innere Medizin,  
SP Gastroenterologie und Endokrinologie, Marburg  
Klinikum rechts der Isar der TU, Chirurgische Klinik, München  
Institut für Allgemeine Pathologie und  
Pathologische Anatomie der Technischen Universität München

Dr. Y. Vashist

Prof. Dr. P. Möller

PD Dr. P. Michl

Prof. Dr. J. Kleeff

Prof. Dr. I. Esposito

## 4. Adjuvante Therapie Leiter:

Prof. Dr. M. Lutz

CaritasKlinikum Saarbrücken St. Theresia,  
Medizinische Klinik- Gastroenterologie, Saarbrücken

PD Dr. M. Mütner

Prof. V. Heinemann

## Mitglieder:

Klinikum Stuttgart, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
LMU München

Prof. Dr. W. Schmiegler

Prof. Dr. V. Heinemann

Universitätsklinikum, Medizinische Klinik der Ruhr- Universität-  
Bochum  
Universitätsklinikum, Comprehensive Cancer Center, München

Prof. Dr. F. Kullmann

Klinikum Weiden, Med. Klinik I, Gastroenterologie und Hepatologie,  
Hämatologie und internistische Onkologie, Endokrinologie einschließlich  
Diabetologie und nicht-invasiver Blutgefäßdiagnostik (Angiologie),  
Infektiologie, Rheumatologie und klinische Immunologie

Prof. Dr. M. Gress

Universitätsklinikum, Klinik für Innere Medizin, SP Gastroenterologie und  
Endokrinologie, Marburg

Prof. Dr. J. Mayerle

Universitätsklinikum, Innere Medizin A,  
Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie und  
Ernährungsmedizin, Greifswald

Prof. Dr. J. Langrehr

Evang. Waldkrankenhaus Spandau, Klinik für Allgemein,  
Gefäß- und Viszeralchirurgie, Berlin

Prof. Dr. M. Molls

Klinikum rechts der Isar der TU,  
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, München  
Klinikum rechts der Isar der TU,  
II. Medizinische Klinik (Gastroenterologie), München

Prof. Dr. R. Schmid

Universitätsklinikum, Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-,  
Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie, Kiel

Prof. Dr. T. Becker

Frau Dr. B. van Oorschot

Universitätsklinikum, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Würzburg

# Evidenztabellen

Artikel <sup>1</sup>	Studientyp <sup>2</sup>	Patienten <sup>3</sup>	Laparoskopie (mit Spülung zur Zytologiegewinnung?) <sup>4</sup>	Referenztest <sup>5</sup>	Zielkriterium für positives Testergebnis	Ablauf der Studie <sup>6</sup>	Verzerrungspotential, Evidenzstufe (CEBM 2009)
		cancers					
Shah 2008 J of Surg Res	diagnostische Studie retrospektiv monozentrisch 2 Jahre USA	Patienten mit staging Laparoskopie für laut CT potentiell resektablem Adenokarzinom der Pankreas (eine der folgenden Bed.: Tumor > 4cm (n=6), Gewichtsverlust >20% des Gesamtgewichtes (n=10), Ascitis (n=4), stark erhöhte CA 19-9 (>1000 U/ml) (n=4) oder fragliches CT Bild mit evtl. kleinen Leber- oder peritonealen Metastasen (n=9) n=88 consecutive patients, 19 deemed potentially resectable by CT and had staging laparoscopy	<u>Staging laparoscopy</u> included a general exploration of the abdominal surfaces including palpation of the liver with two instruments. The hilum of the liver was visualized and the foramen of Winslow were examined, the transverse colon and omentum were reflected cephalad and the base of the transverse mesocolon and mesocolic vessels, the gastrocolic ligament / omentum and the lesser sac were examined, <u>Laparoscopic ultrasound</u> permitted an assessment for intraparenchymal hepatic metastases and to evaluate the retroperitoneal tumor-vessel relationship,	In case of evidence of unresectable disease at laparoscopy, <u>biopsies</u> of liver lesions or other easy targets were performed with frozen section histology Laparotomy, patients were resectable in case of R0 or R1 resection and unresectable in case of R2 resection with grossly positive margins	Nichtresektabilität	1. Abdominal CT scan using a MDCT with four phases of contrast and fine cuts through the liver and pancreas 2. Endoscopic ultrasound in case of questionable involvement of the mesenteric vessels 3. Staging laparoscopy in patients with potentially resectable disease 4. Laparotomy	2b- patients for SL were at high risk for metastatic disease. sehr kleine Stichprobengröße
White 2008 J Am Coll Surg	diagnostische Studie retrospektiv multizentrisch 01/1999-08/2005 USA	Patienten mit staging Laparoskopie für radiographisch resektable Pankreas- oder Peripankreastumore N=1045 >60 / <60 Jahre: 25% / 75% Behandelt 1995-98/1999-2005: 34% / 66%	Staging laparoscopy (SL) and resection were generally performed under the same anesthetic. The technique of SL varied according to surgeon and the site of concern for resectability. Typically, a supraumbilical camera port, and 2 additional 5-mm	Radiographic resectability was determined by review of radiographic reports, surgeons' notes, and cross-sectional imaging studies.  Histology was not	Nichtresektabilität	1. Radiologie 2. Laparoskopie 3. Laparotomie (when appropriate)	2b (large sample size, 80% of patients had pancreatic tumors, yield of laparoscopy was higher in patients with pancreatic

- Ca. 600 Seiten Evidenztabellen
- Kooperation mit IMEBI, MLU Halle, Frau Dr. Unverzagt

# TK3: Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms (kurative Intention)

---

## Chirurgische Zielsetzung einer Resektion beim Pankreaskarzinom

Konsensusbasierte Empfehlung

*Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom soll die Resektion im Gesunden sein (R0)*

Empfehlungsgrad A; Evidenzstärke: 1a-; starker Konsens (31/31)

Definition R0/R1:

Von einer R0-Situation kann nur dann gesprochen werden, wenn am Resektionsrand mikroskopisch definitiv keine Karzinomzellen nachweisbar sind. R1 bedeutet, dass am definitiven Resektionsrand Karzinomzellen gefunden werden.

# Kriterien der Resektabilität

---

## **Infiltration von Nachbarorganen durch den Tumor**

Konsensusbasiertes Statement

*Trotz einer Infiltration von Nachbarorganen kann ein Pankreaskarzinom im Gesunden resektabel sein.*

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 4, starker Konsens (27/28)

# TK3: Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms (kurative Intention)

---

## **Infiltration arterieller Gefäße**

Konsensusbasierte Empfehlung

Bei Infiltration des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior durch den Primärtumor sollte keine Resektion des Primärtumors durchgeführt werden

## **Infiltration venöser Gefäße**

Konsensusbasierte Empfehlung

*Eine Infiltration der Pfortader oder der Vena lienalis sollte nicht als Ausschlusskriterium für eine Resektion angesehen werden.*

Empfehlungsgrad B; Evidenzstärke: 2b; starker Konsens (29/30)

# TK3: Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms (kurative Intention)

## **Definition von grenzwertiger Resektabilität („borderline resectability“) beim Pankreaskarzinom**

Konsensusbasiertes Statement

*Die NCCN Guidelines versuchen eine Definition grenzwertig resektabler Pankreaskarzinome, die in folgender Tabelle wiedergegeben ist. Dieser US-amerikanische Expertenkonsens wird auch von der deutschen Leitliniengruppe getragen.*

Expertenkonsens, starker Konsens (29/31).

# TK3: Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms (kurative Intention)

Definition grenzwertig resektabler Tumore anhand der NCCN Guidelines :  
keine Fernmetastasen

- Infiltration der V. mes. sup. bzw. der Pfortader, entsprechend einem direkten Kontakt des Tumors mit oder ohne Stenosierung des Gefäßlumens in der Bildgebung
- Encasement der V. mes. sup. bzw. der Pfortader ohne gleichzeitiges Encasement der nahegelegenen Arterien
- kurzstreckiger venöser Gefäßverschluss durch einen Tumorthrombus oder ein Encasement des Tumors, aber mit geeigneten Gefäßen proximal und distal des Gefäßverschlusses, die eine sichere Resektion und Rekonstruktion erlauben
- Encasement der A. gastroduodenalis bis zur A. hepatica mit entweder kurzstreckigem Encasement oder direktem Kontakt zur A. hepatica, aber ohne Ausdehnung bis zum Truncuscoeliacus
- Ummauerung der A. mesentericasup. bis max. 180° der Gefäßzirkumferenz

Lit: Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment Assessment of Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Expert Consensus Statement. Ann Surg Oncol 2009;16:1727-1733.  
Evidenzgrad 4)

# TK3: Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms (kurative Intention)

Konsensusbasiertes Empfehlung:

*Die Resektion des Primärtumors sollte im Falle des Nachweises von Fernmetastasen eines duktales Pankreaskarzinoms (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen geltende Lymphknotenmetastasen) unterbleiben.*

Empfehlungsgrad: B; Evidenzstärke: 2b; starker Konsens (31/31)

Konsensusbasierte Empfehlung:

*Im Falle von erst intraoperativ nachweisbaren Fernmetastasen sollte eine Resektion trotz gegebener Resektabilität unterbleiben.*

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 4, Konsens(26/31)

# Vorgehen bei präoperativer Cholestase

Konsensusbasierte Empfehlung:

*Eine präoperative Galleableitung mittels Stent sollte nur erfolgen, wenn eine Cholangitis vorliegt.*

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 1b, starker Konsens

Konsensusbasiertes Statement:

*Eine präoperative Galleableitung kann erfolgen, wenn die Operation nicht zeitnah nach Diagnosestellung erfolgen kann.*

GCP/ Expertenkonsens (25/31)

# Pankreasresektion: Lymphknotendisektion

Konsensusbasierte Empfehlung:

*Bei Resektion des Pankreaskarzinoms sollen mindestens 10 Lymphknoten entfernt werden.*

Expertenkonsens 31/31

Konsensusbasierte Empfehlung:

*Bei der Resektion eines Pankreaskarzinoms sollte das Verhältnis von befallenen zu insgesamt entfernten LK im pathologisch-histologischen Befundbericht angegeben werden*

Empfehlungsgrad B; Evidenzstärke: 2b; starker Konsens (30/31)

Eine sogenannte Lymph Node Ratio (LNR), die das Verhältnis von befallenen zu entnommenen Lymphknoten darstellt, von  $\geq 0,2$  hat sich in mehreren Studien als prognostisch ungünstig erwiesen

Expertenkonsens (31/31)

# Laparoskopische Chirurgie beim Pankreaskarzinom

Konsensusbasierte Empfehlung

*Die laparoskopische Chirurgie beim Pankreaskarzinom sollte nur im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden.*

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke: 2b, starker Konsens (31/31)

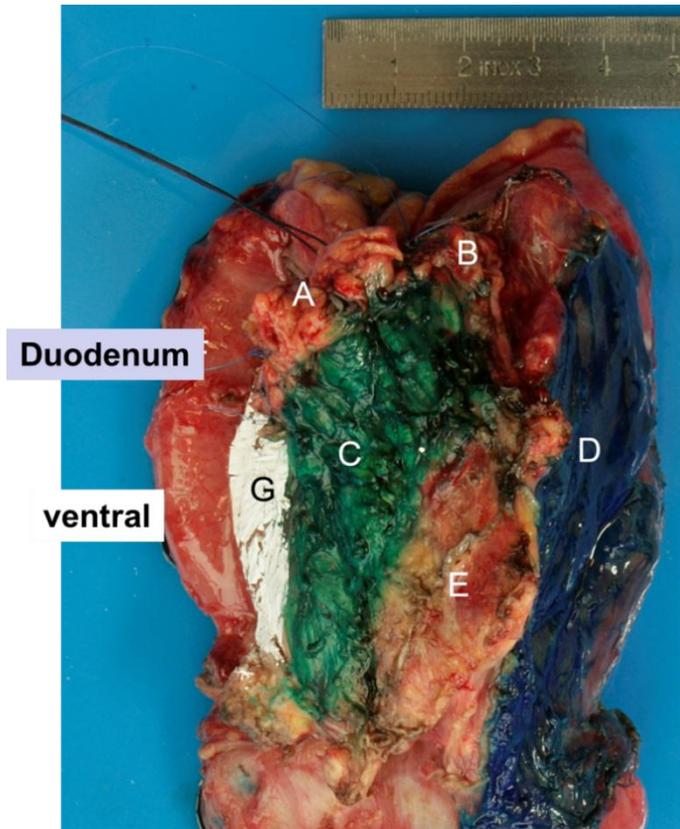
# Pathologische Aufarbeitung des Resektats

## **Konsensusbasierte Empfehlung:**

*Eine generelle Markierung aller tumornahen zirkumferentiellen Resektionsränder soll in Absprache mit dem operierenden Chirurgen erfolgen.*

Expertenkonsens (27/27)

Soll definiert werden wie dies erfolgen soll? Tusche?



**B: D. choledochus**

**blau: retropankreatisch**

**grün: Mesenterialgefäße**

**E: Proc. uncinatus**

# Histopathologische Aufarbeitung und Klassifikation des Resektats

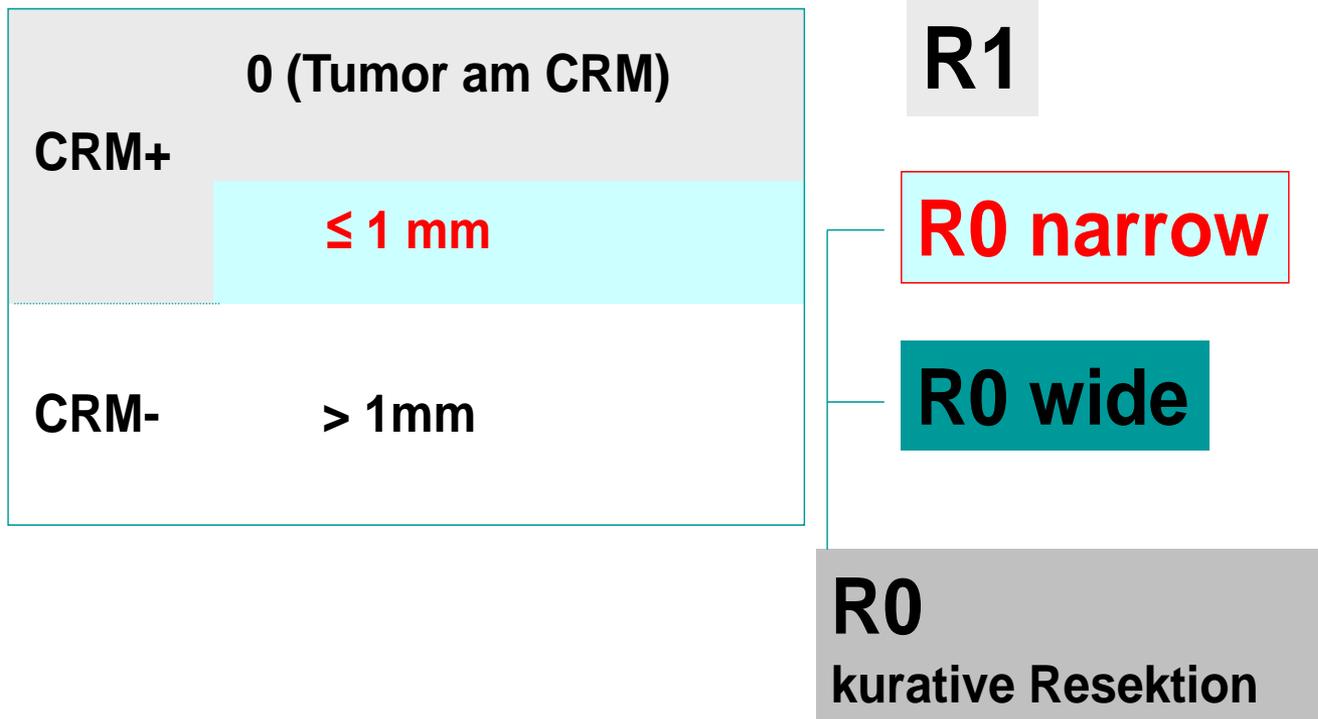
## **Konsensusbasiertes Statement**

*Die Kriterien einer R0-Resektion sind für alle Organtumoren international einheitlich festgelegt. Die R-Klassifikation berücksichtigt die gesamte Situation eines Patienten. Daher ist für die Beurteilung einer R2-Situation die Information von u.U. in-situ belassener Metastasen (z.B. Peritoneum) notwendig. Eine R1-Situation bedeutet, daß histologisch Tumorzellen am definitiven Resektionsrand nachgewiesen wurden.*  
Expertenkonsens (25/26)

## **Konsensusbasierte Empfehlung**

*Um der besonderen Situation duktaler Adenokarzinome gerecht zu werden (diskontinuierliche Tumorzellausbreitung, desmoplastische Stromareaktion) sollte das sog. „Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrands“ (CRM-Konzept) in Analogie zum Rektumkarzinom angewandt werden, inklusive der Angabe des Abstands des Tumors zum Resektionsrand in mm.*  
Expertenkonsens (28/29)

# Histopathologische Aufarbeitung und Klassifikation des Resektats



### **Konsensusbasiertes Statement**

*Zur Beurteilung der Tumorfreiheit kann eine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt werden, um durch Nachresektion die Rate kurativ resezierter Pankreaskarzinome zu erhöhen.*

Expertenkonsens (27/27)

# Themenkomplex 4: Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie

---

## **Konsensusbasierte Empfehlung**

*Nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms im UICC-Stadium I–III soll eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.*

Empfehlungsgrad A; Evidenzstärke 1b; starker Konsens (29/29)

## **Konsensusbasierte Empfehlung**

*Folgende Chemotherapieprotokolle sollen adjuvant eingesetzt werden:*

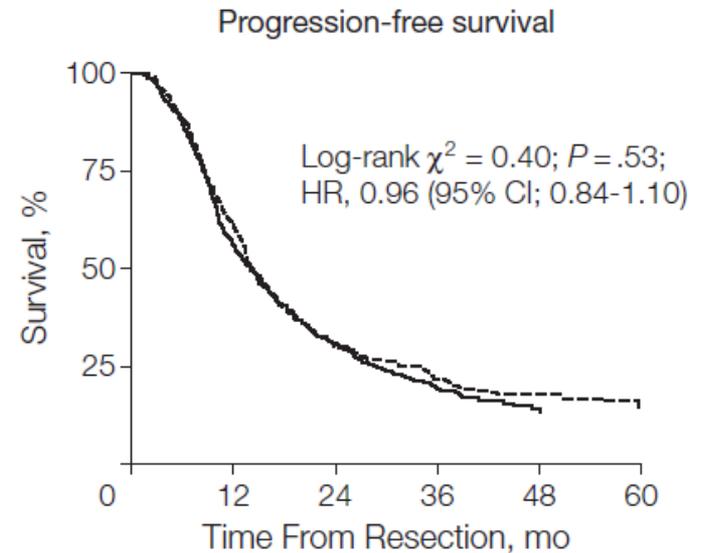
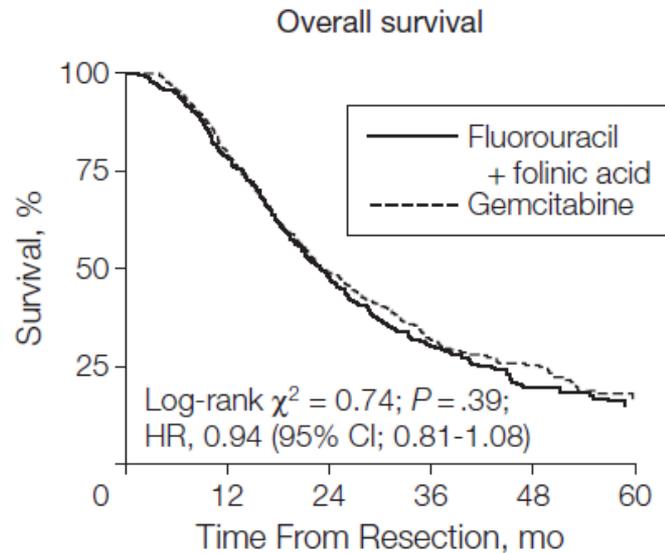
*a) Gemcitabin*

Empfehlungsgrad A; Evidenzstärke 1b; starker Konsens (27/27)

*b) 5-FU/Folinsäure (Mayo-Protokoll)*

Empfehlungsgrad A; Evidenzstärke 1b; starker Konsens (27/27)

# Adjuvans: ESPAC-3(v2) Phase III: 5-FU/FS vs. Gemcitabin als adjuvante Therapie nach Pankreaskarzinomresektion



No. at risk	0	12	24	36	48	60
Fluorouracil + folinic acid	551	413	249	109	36	15
Gemcitabine	537	415	251	103	42	13

551	296	160	64	23	11
537	319	152	68	22	11

CI indicates confidence interval; HR, hazard ratio.

**Identisches DFS und PFS bei Bolus 5-FU und Gemcitabin**

# Adjuvans: ESPAC-3(v2) Phase III: 5-FU/FS vs. Gemcitabin als adjuvante Therapie nach Pankreaskarzinomresektion

**Table 2.** Reported Toxicity

Toxicity Variable	Reported NCI CTC Version 2 Toxicity <sup>a</sup>				P Value <sup>b</sup>
	Fluorouracil + Folinic Acid (n = 551)		Gemcitabine (n = 537)		
	Grade 1/2, No.	Grade 3/4, No. (%)	Grade 1/2, No.	Grade 3/4, No. (%)	
WBC count	154	32 (6)	262	53 (10)	.01
Neutrophils	180	121 (22)	270	119 (22)	.94
Platelets	57	0	170	8 (1.5)	.003
Nausea	292	19 (3.5)	282	13 (2.5)	.37
Vomiting	159	17 (3)	131	11 (2)	.34
Stomatitis	304	54 (10)	96	1 (0)	<.001
Alopecia	189	1 (0)	135	1 (0)	>.99
Tiredness	340	45 (8)	351	32 (6)	.16
Diarrhea	333	72 (13)	194	12 (2)	<.001
Other	262	67 (12)	290	43 (8)	.03

Abbreviations: CTC, Common Terminology Criteria; NCI, National Cancer Institute; WBC, white blood cell.

<sup>a</sup>Toxicity grades defined per CTC Version 2.0.<sup>22</sup>

<sup>b</sup>From Fisher exact test with significance level set to  $P < .005$  and with Bonferroni adjustment to account for multiple testing.

# Themenkomplex 4: Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie

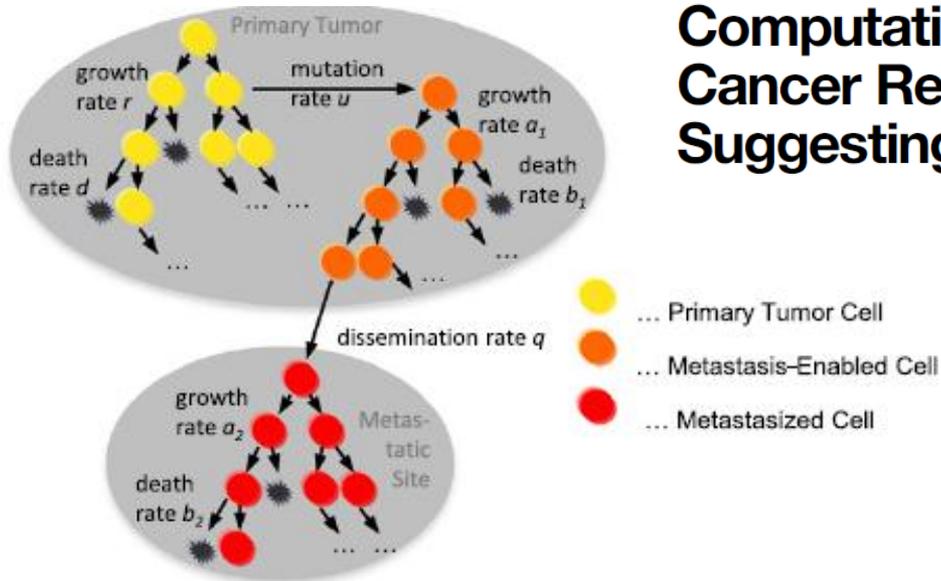
---

## **Konsensusbasierte Empfehlung**

*Da zwei gleichwertige Chemotherapieprotokolle für die adjuvante Therapie zur Verfügung stehen (Gemcitabin und 5-FU/Mayo), sollte bei Unverträglichkeit gegenüber einem Regime auf das jeweils andere gewechselt werden.*

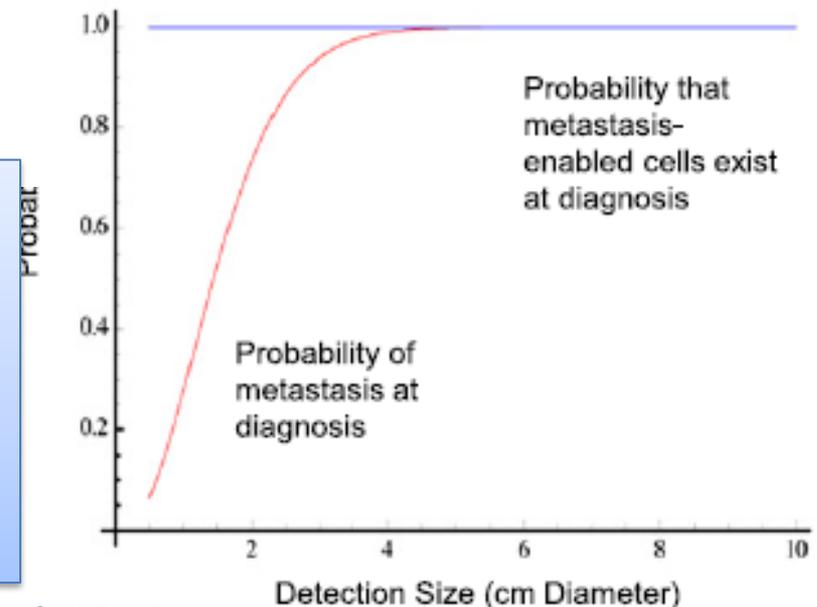
GCP, Konsens (20/24)

# Neoadjuvante Therapie: Molekulare Rationale für das Konzept



## Computational Modeling of Pancreatic Cancer Reveals Kinetics of Metastasis Suggesting Optimum Treatment Strategies

- PDAC wächst exponentiell
- Zellen mit hohem Metastasierungspotenzial werden während der Tumorexpanion generiert (1 pro 1 Mio Tumorzellen)
- Auch sehr kleine Tumoren zeigen oft mikroskopische Metastasierung **vor** der operativen Entfernung des Tumors
- Neoadjuvante Therapien könnten das Überleben dieser Patienten verbessern



# Neoadjuvans: Empfehlungen

---

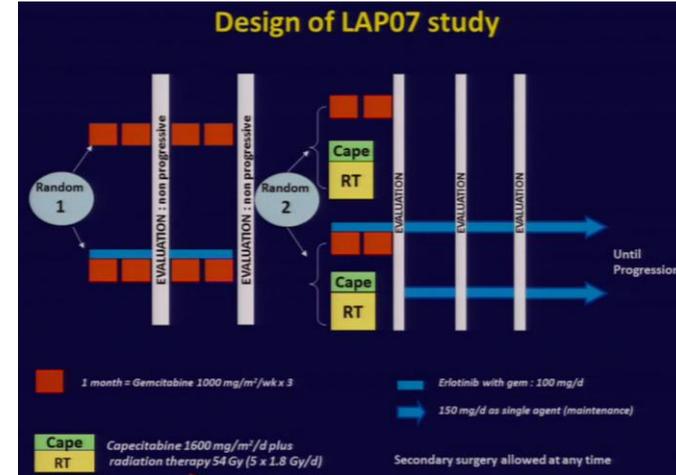
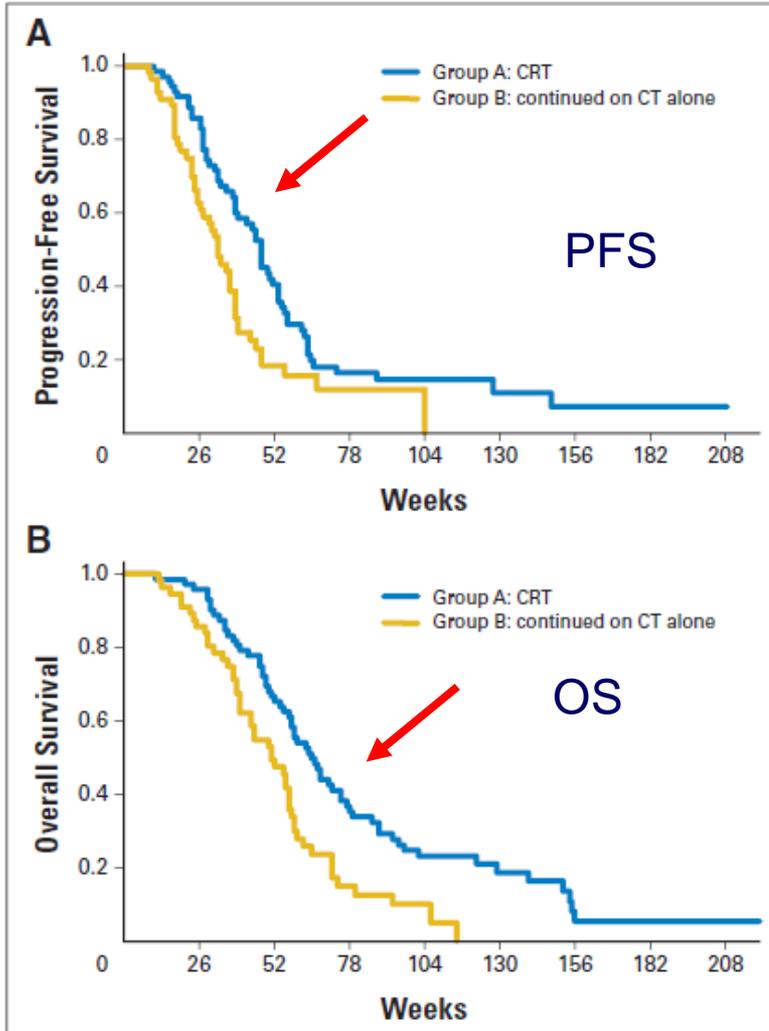
## **Konsensusbasierte Empfehlung**

*Eine neoadjuvante Strahlentherapie, Strahlenchemotherapie oder Chemotherapie sollte derzeit bei Patienten mit als resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden. (20/20)*  
Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2a-, starker Konsens (26/27)

## **Konsensusbasierte Empfehlung**

*Ein sequentielles Behandlungskonzept bestehend aus Chemotherapie und Strahlenchemotherapie kann bei Patienten mit **lokal fortgeschrittenen, inoperablen Tumoren** durchgeführt werden.*  
Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke 3; starker Konsens (29/29)

# Sequenztherapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom



# Themenkomplex 5: Palliative Therapie

---

## **Konsensusbasierte Empfehlung**

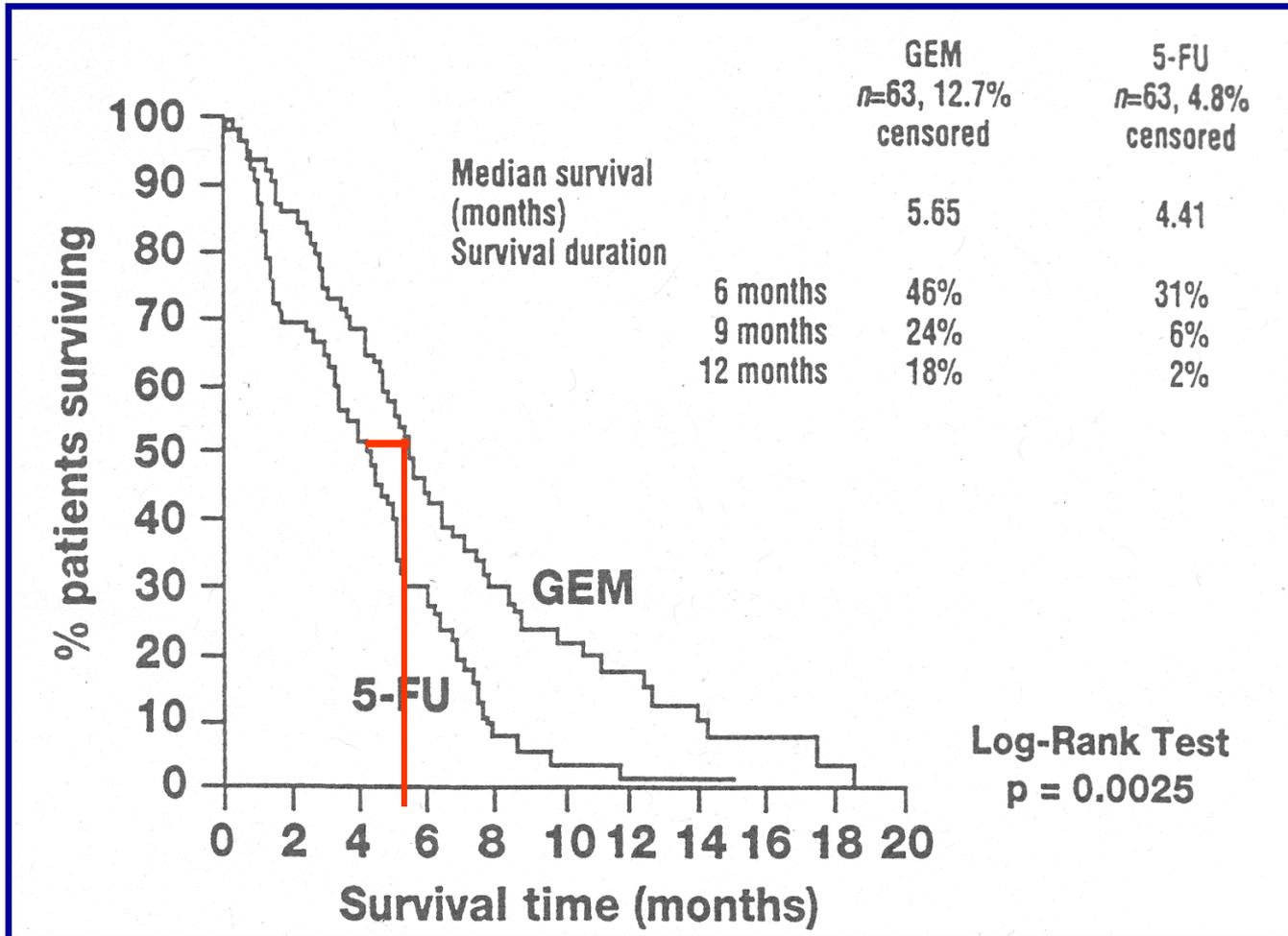
*Gemcitabin sollte als Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Pankreaskarzinoms eingesetzt werden.*

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 1a, starker Konsens (28/29)

*Gemcitabin soll in konventioneller Dosierung (1000 mg/m<sup>2</sup> über 30 Minuten) verabreicht werden.*

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, starker Konsens (28/29)

# Gemcitabin vs. 5-FU in der Palliativtherapie des Pankreaskarzinoms



Medianes Überleben:

Gem 5.65 Mo

5-FU 4.4 Mo

Klinischer Benefit:

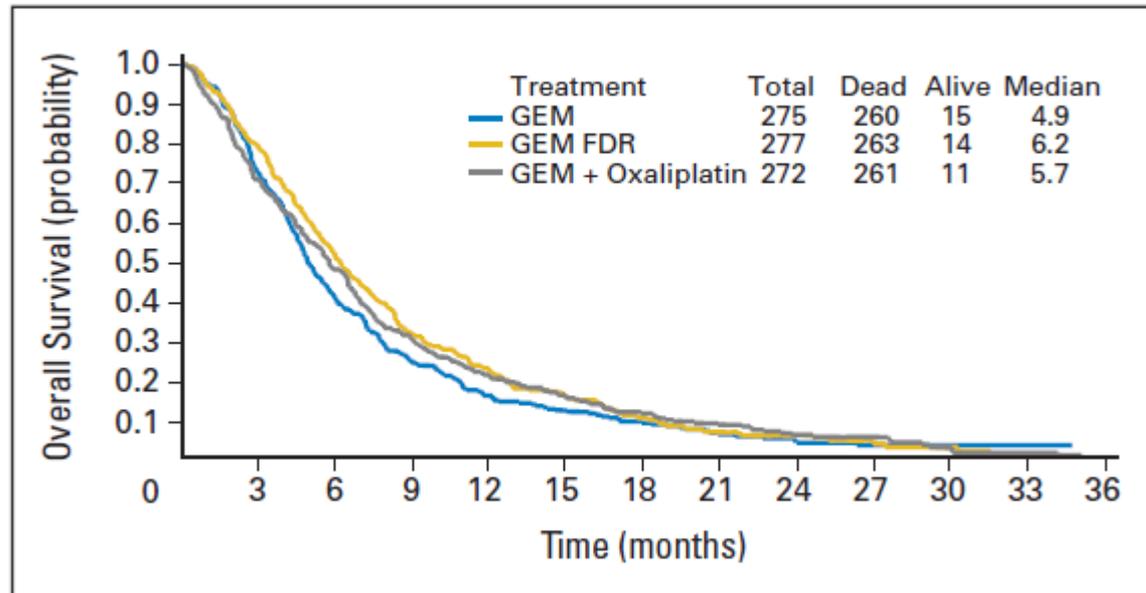
Gem 23.8 %

5-FU 4.5 %

Phase III, Randomized Study of Gemcitabine and Oxaliplatin Versus Gemcitabine (fixed-dose rate infusion) Compared With Gemcitabine (30-minute infusion) in Patients With Pancreatic Carcinoma E6201: A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group

Elizabeth Poplin, Yang Feng, Jordan Berlin, Mace L. Rothenberg, Howard Hochster, Edith Mitchell, Steven Alberts, Peter O'Dwyer, Daniel Haller, Paul Catalano, David Cella, and Al Bowen Benson III

GEM FDR 1,500 mg/m<sup>2</sup>/150 minutes



Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

# Gemitabin/Erlotinib

---

## **Gemitabin/Erlotinib**

### **Konsensusbasierte Empfehlung**

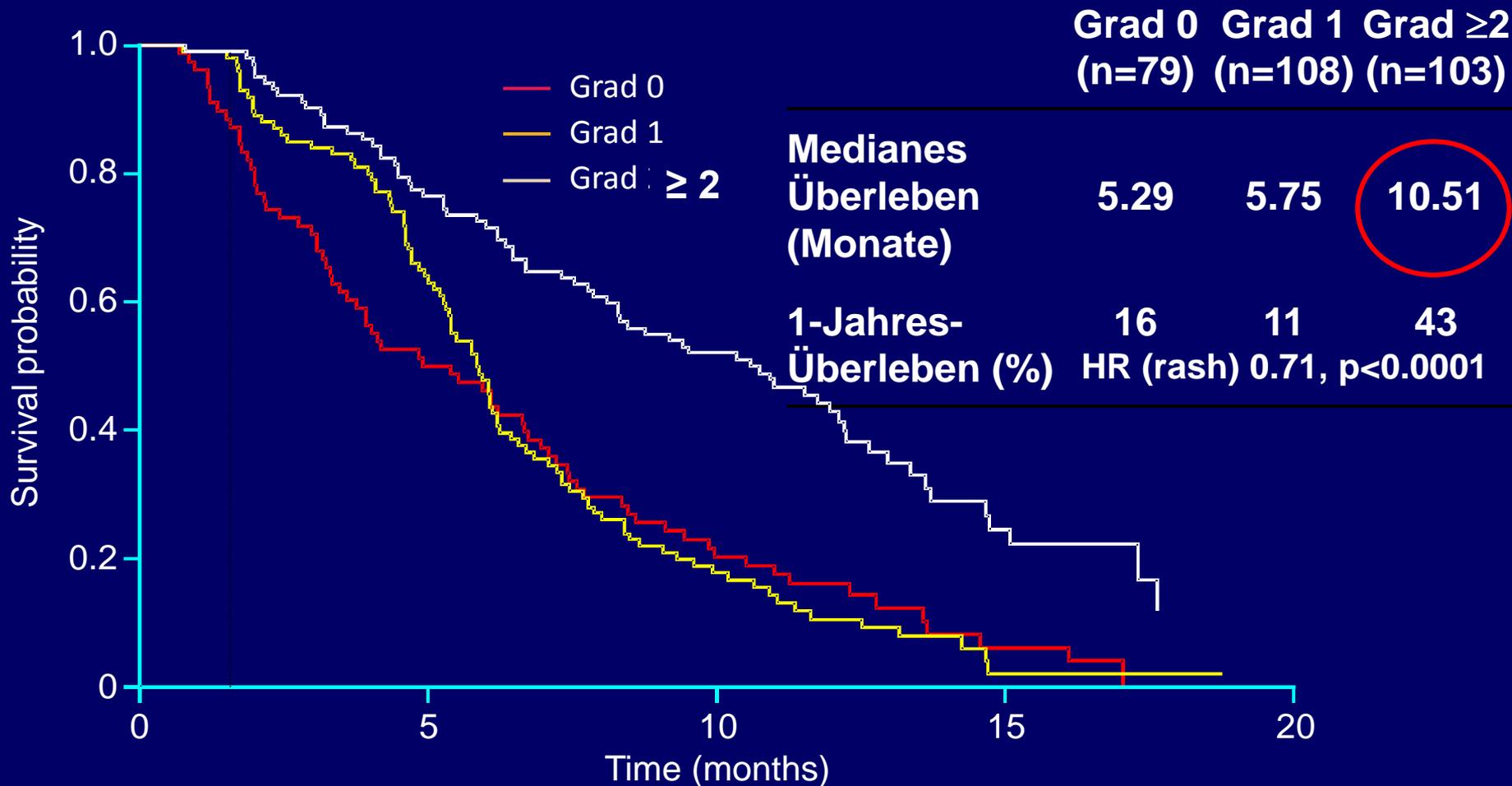
*Alternativ zur Gemcitabin Monotherapie kann eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und dem EGF-Rezeptortyrosinkinaseinhibitor Erlotinib beim metastasierten Pankreaskarzinom eingesetzt werden.*

Empfehlungsgrad 0, Evidenzgrad 1b, Konsens (25/29)

*Bei Ausbleiben eines Hautausschlages bis zu 8 Wochen nach Therapiebeginn sollte die Therapie mit Erlotinib beendet werden.*

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 4, starker Konsens (27/27)

# Korrelation von Hautreaktionen und OS unter Erlotinib



# Chemotherapiekombinationen mit Gemcitabin

---

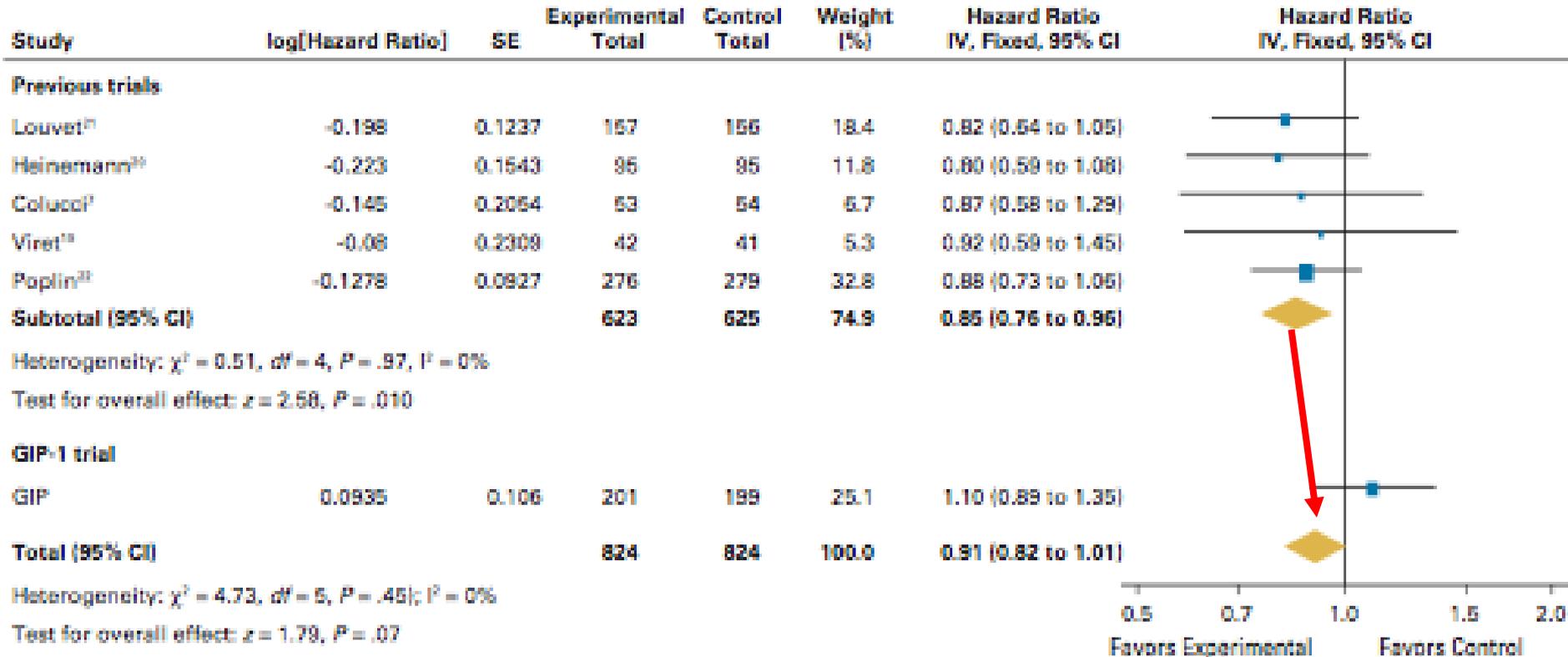
## **Chemotherapiekombinationen**

Konsensusbasierte Empfehlung

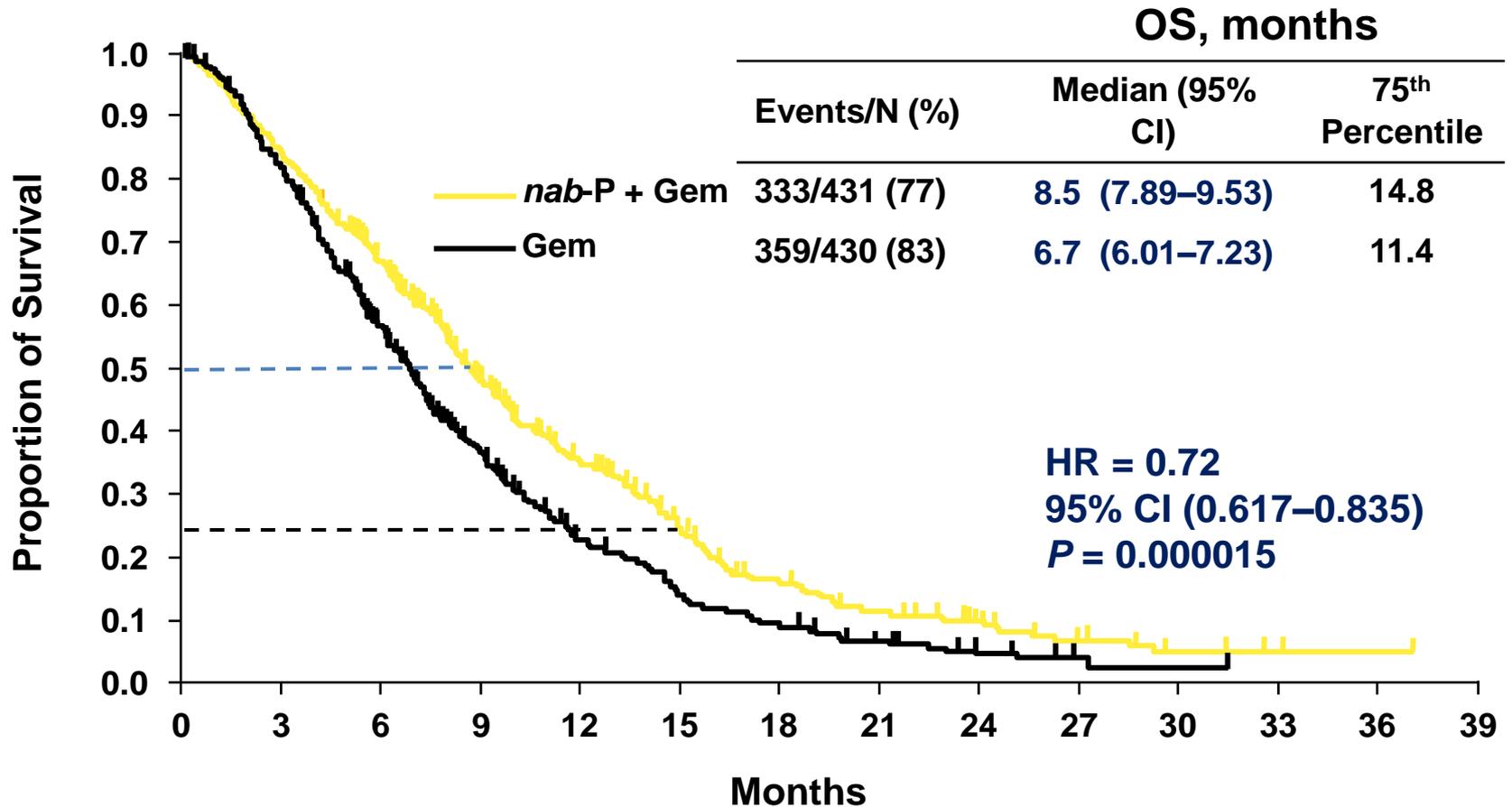
*Kombinationschemotherapien mit Gemcitabin sollten nicht als Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinoms eingesetzt werden.*

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 1a, starker Konsens (27/28)

# Gemcitabin plus Platinanaloga



# M-Pact Studie: Overall Survival



## Pts at Risk

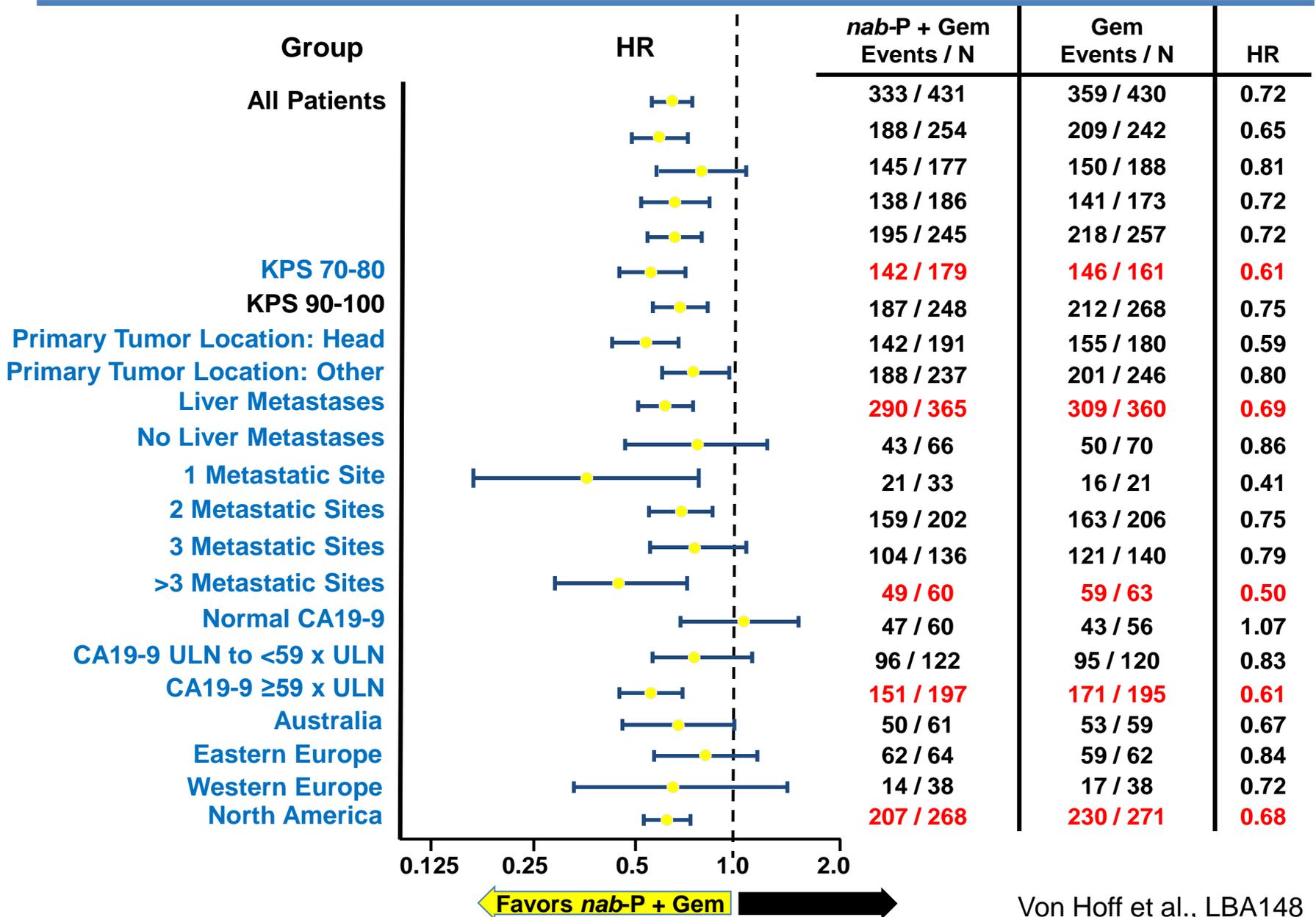
<i>nab</i> -P + Gem:	431	357	269	169	108	67	40	27	16	9	4	1	1	0
Gem:	430	340	220	124	69	40	26	15	7	3	1	0	0	0

# Survival Rate

---

<b>Time Points, month</b>	<b><i>nab-P + Gem</i> Survival, %</b>	<b>Gem Survival, %</b>	<b>Increase, %</b>	<b><i>P</i>-value</b>
<b>6</b>	<b>67</b>	<b>55</b>	<b>22</b>	<b>0.00074</b>
<b>9</b>	<b>48</b>	<b>36</b>	<b>33</b>	<b>0.00067</b>
<b>12</b>	<b>35</b>	<b>22</b>	<b>59</b>	<b>0.00020</b>
<b>18</b>	<b>16</b>	<b>9</b>	<b>78</b>	<b>0.00803</b>
<b>24</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>125</b>	<b>0.02123</b>

# OS - Prespecified Subgroups



# Hintergrundtext zur Empfehlung

---

- Auf Grund dieser Daten erscheint die Kombination aus nab-Paclitaxel und Gemcitabin als interessante neue Therapieoption für das metastasierte Pankreaskarzinom.
- Die Vollpublikation der Studie steht zum aktuellen Zeitpunkt noch aus. Die Verwendung dieser Kombination erfolgt bis zur Zulassung durch die EMA nach den Kriterien des off label use.

# Chemotherapiekombinationen - FOLFIRINOX

---

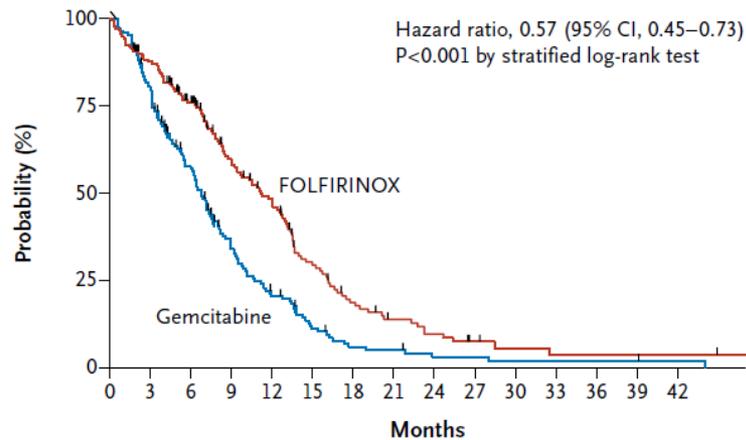
## Konsensusbasierte Empfehlung

*Die Kombination von Kombination von 5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin nach dem sogenannten FOLFIRINOX-Protokoll kann bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom und einem günstigen Risikoprofil (ECOG von 0-1, einem Bilirubinwert, der unter dem 1.5 -fachen des oberen Normwerts liegt, sowie einem Alter bis 75 Jahren) eingesetzt werden.*

Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke 1b, starker Konsens (27/28)

# FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer

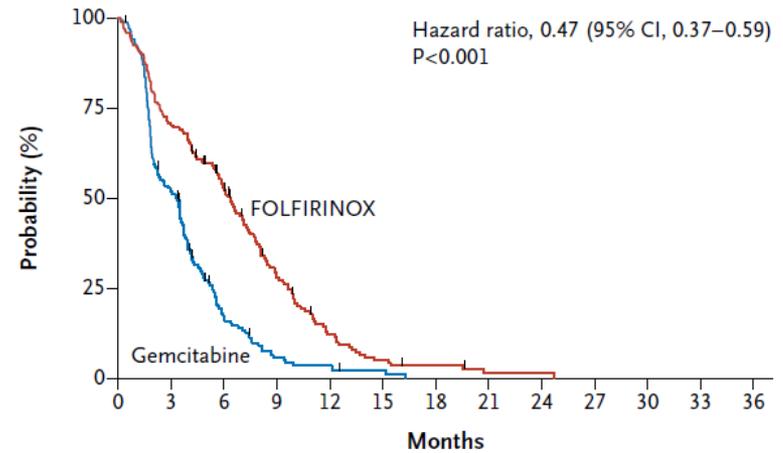
**A Overall Survival**



No. at Risk

Gemcitabine	171	134	89	48	28	14	7	6	3	3	2	2	2	2	1
FOLFIRINOX	171	146	116	81	62	34	20	13	9	5	3	2	2	2	2

**B Progression-free Survival**

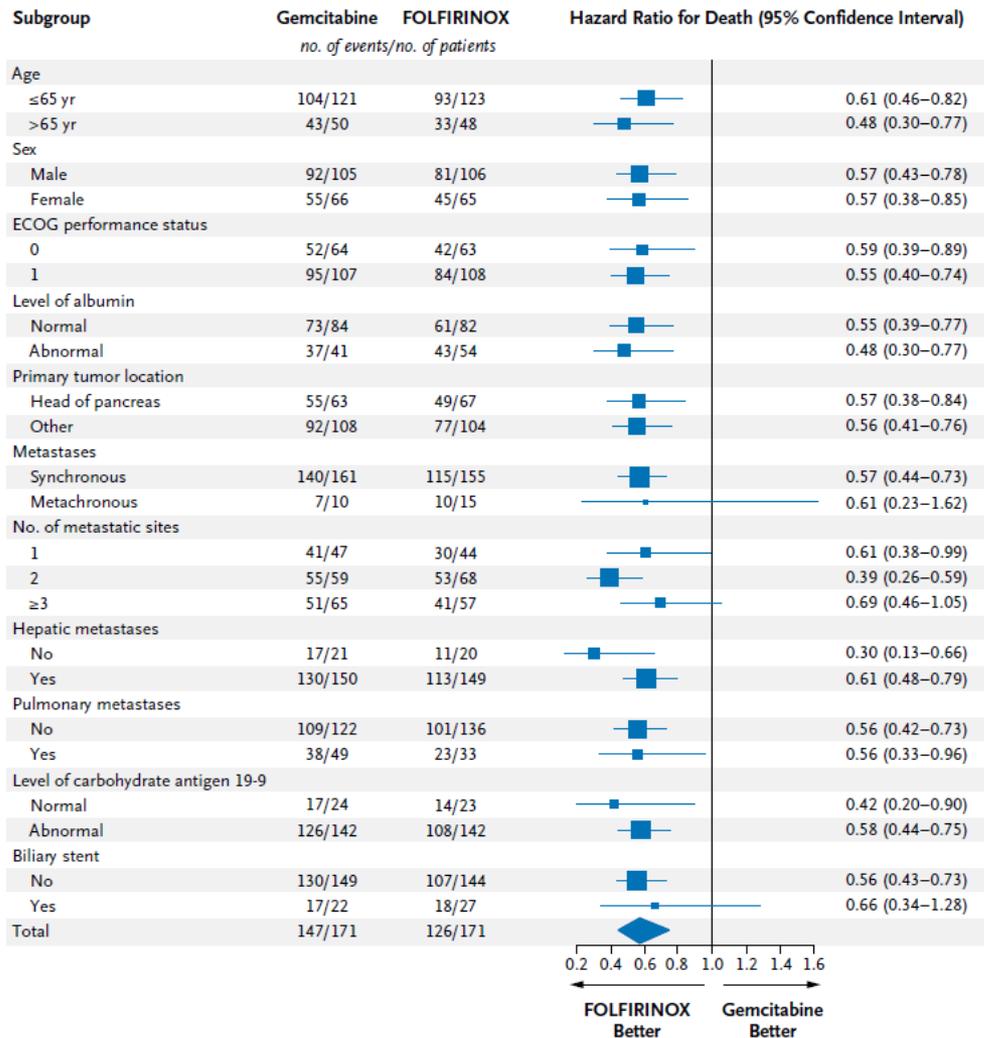


No. at Risk

Gemcitabine	171	88	26	8	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0
FOLFIRINOX	171	121	85	42	17	7	4	1	1	0	0	0	0	0

	<b>Folfirinox</b> N=171	<b>Gemcitabine</b> N=171	<b>p</b>	<b>HR</b>
<b>Median survival</b> [CI 95%]	<b>11.1 mo.</b> [ 9 - 13.1]	<b>6.8 mo.</b> [ 5.5 - 7.6]	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.57</b>
<b>1-yr. survival</b>	<b>48.4%</b>	<b>20.6%</b>		
<b>18-mo. survival</b>	<b>18.6%</b>	<b>6%</b>		

# FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer



**Table 3. Most Common Grade 3 or 4 Adverse Events Occurring in More Than 5% of Patients in the Safety Population.\***

Event	FOLFIRINOX (N = 171) <i>no. of patients/total no. (%)</i>	Gemcitabine (N = 171) <i>no. of patients/total no. (%)</i>	P Value
<b>Hematologic</b>			
Neutropenia	75/164 (45.7)	35/167 (21.0)	<0.001
Febrile neutropenia	9/166 (5.4)	2/169 (1.2)	0.03
Thrombocytopenia	15/165 (9.1)	6/168 (3.6)	0.04
Anemia	13/166 (7.8)	10/168 (6.0)	NS
<b>Nonhematologic</b>			
Fatigue	39/165 (23.6)	30/169 (17.8)	NS
Vomiting	24/166 (14.5)	14/169 (8.3)	NS
Diarrhea	21/165 (12.7)	3/169 (1.8)	<0.001
Sensory neuropathy	15/166 (9.0)	0/169	<0.001
Elevated level of alanine aminotransferase	12/165 (7.3)	35/168 (20.8)	<0.001
Thromboembolism	11/166 (6.6)	7/169 (4.1)	NS

# Vergleich nab-Paclitaxel + Gemcitabin vs. FOLFIRINOX

	Nab Paclitaxel + Gem	Gem	FOLFIRINOX	Gem
PFS (Mo)	5.5 HR 0.69	3.7	6.4 HR 0.47	3.3
OS (Mo)	8,5 HR 0.72	6,7	11.1 HR 0.57	6.8
RR (%)	23*	7*	31.6	9.4
Febrile neutropenia (%)	3	1	5.4	1.2

\*independent review; phase III of FOLFIRINOX trial had also independent review

# Zweitlinientherapie

---

Konsensusbasierte Empfehlung

*Bei Progress unter einer Therapie mit Gemcitabin sollte bei einem ECOG  $\leq 2$  eine Zweitlinientherapie mit 5-FU und Oxaliplatin durchgeführt werden.*

Evidenzstärke: 1b-, Empfehlungsgrad B, starker Konsens (28/28)

# CONKO3: 2<sup>nd</sup> line OFF vs. BSC beim Pankreaskarzinom

OFF: 5-FU 200 mg/m<sup>2</sup> über 30 min, 5-FU 2g/m<sup>2</sup> über 24h Tag 1,6,15,22 sowie Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> Tag 8 und 22

KPS  $\geq$  70

Endpunkt:

- 1) OS in 2<sup>nd</sup> line
- 2) OS, Tox

n = 46

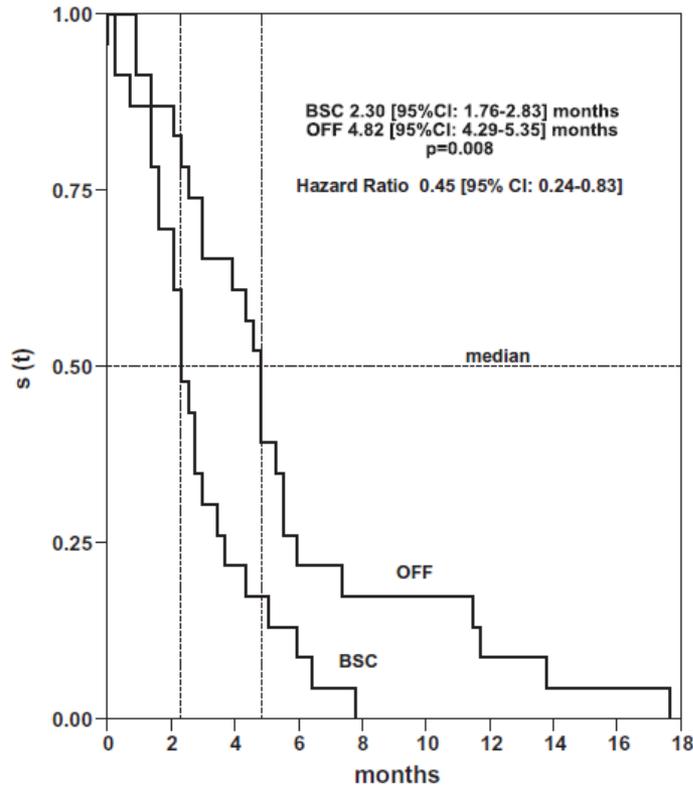
Vorzeitig beendet wegen problematischer Rekrutierung in den BSC Arm

**Table 2 – Toxicities (NCI-CTC 2.0).**

	No. of pts. with toxicity							
	OFF				BSC alone			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
Haemoglobin	5	11	0	0	5	2	1	0
Leucopenia	4	0	0	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	2	2	0	0	0	0	1	0
Diarrhoea	5	1	2	0	1	1	0	0
Nausea/emesis	6	4	1	0	1	1	0	0
Paraesthesia	10	1	0	0	1	0	1	0

# CONKO3: 2<sup>nd</sup> line OFF vs. BSC beim Pankreaskarzinom

## Überleben in 2<sup>nd</sup> line



## Gesamtüberleben

