

Update Pankreaskarzinom - aktuelle Therapiemöglichkeiten und offene Fragen

Optimale Therapiestrategien beim lokal fortgeschrittenen PDAC

Volker Kunzmann

Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg

Comprehensive Cancer Center Mainfranken

Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

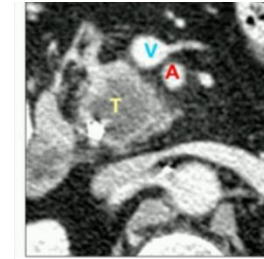
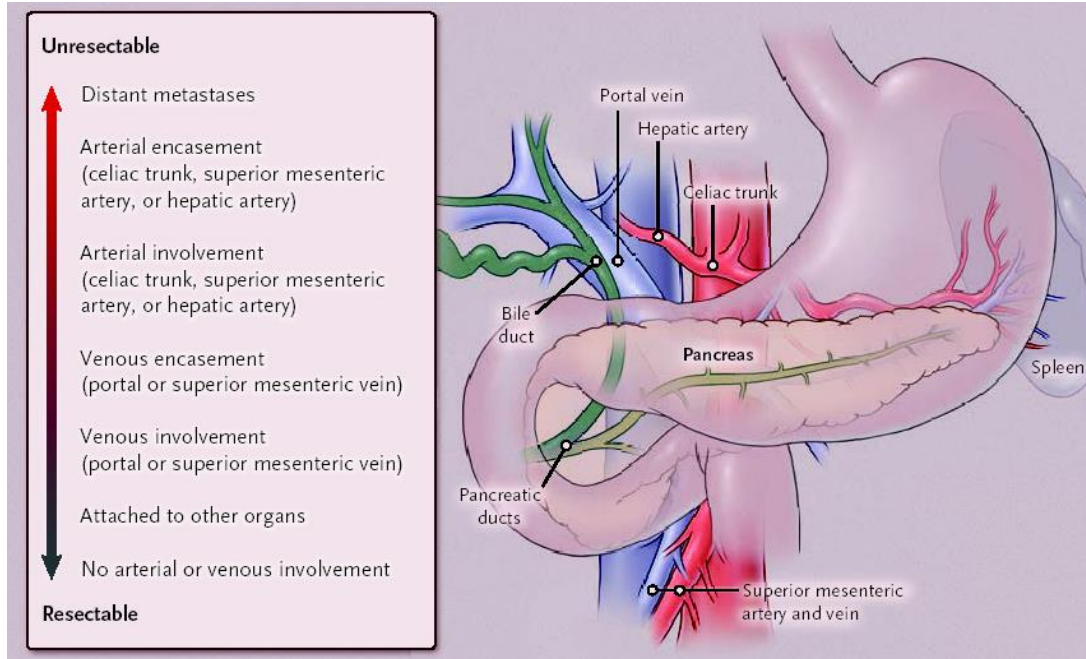
- **1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition**
 - keine
- **2. Beratungstätigkeit**
 - Amgen, Astellas, Astra-Zeneca, BMS, MSD
- **3. Aktienbesitz**
 - keiner
- **4. Honorare**
 - keine
- **5. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen**
 - Astra-Zeneca, BMS
- **6. Gutachtertätigkeit**
 - keine
- **7. Andere finanzielle Beziehungen**
 - keine

Definition lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom (PDAC)

Irresektabel

**Borderline-
resektabel**

Resektabel



- **Multidetektor-CT (mind. 2-Phasen, ≤ 3 mm)**
- **MRT mit Diffusionswichtung (alternativ FDG-PET-CT)**
- **CA 19-9**

+/- Endosonographie

+/- Staging-Laparoskopie

Lokale Einschätzung der anatomischen Resektabilität (in Studien)

Resektabel (SWOG-S1505 Studie)

Borderline/irresektabel (NEOLAP-Studie)

147 patients were enrolled to this study:
44 patients (30%) were ineligible, including **43 deemed nonresectable by central review.**

TABLE 1. Patient and Tumor Characteristics

Age Median (Range)	64.2 (40–76)	66.5 (45–75.8)
Venous involvement		
Yes	1 (1%)	15 (34%)
No	102 (99%)	29 (66%)
Arterial involvement		
Yes	0 (0%)	22 (50%)
No	103 (100%)	22 (50%)
Metastatic disease		
Yes	0 (0%)	28 (64%)
No	103 (100%)	16 (36%)

Baseline, n=83			Restaging, n=83	
NCCN resectability evaluation	Local study centre	Central review	Local study centre	Central review
Resectable (R), n (%)	0 (0)	3 (3.6)	7 (8.4)	4 (4.8)
Borderline (BR), n (%)	28 (33.7)	23 (27.7)	43 (51.8)	27 (32.5)
Artery <180°	-	22 (95.7)	-	26 (96.3)
Vein ≥180°, reconstructable	-	1 (4.3)	-	1 (3.7)
Locally advanced (LA), n (%)	55 (66.3)	56 (67.5)	33 (39.8)	51 (61.4)
Artery >180°	-	56 (100.0)	-	51 (100.0)
Vein with non reconstructable occlusion	-	5 (8.9)	-	5 (9.8)
Concordance rate, n (%)	56/83 (67.5)		49/83 (59.0)	

Sohal D et al., JAMA Oncol 2021

Ahmad AS et al., Ann Surg 2020

Kunzmann V et al., Lancet G&H 2021

Guggenberger K et al., Eur J Radiol 2023

Leitliniengerechte Therapie des lokalisierten PDAC 2023

Resektabel (n. ABC-Kriterien)

6.1.	Evidenzbasiertes Statement	2013
Level of Evidence 1b-	Die chirurgische Therapie ist das einzige potenziell kurative Therapieverfahren beim Pankreaskarzinom.	
	Literatur: [192]	
	Starker Konsens	

7.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad B	Eine neoadjuvante Strahlenchemotherapie, Strahlentherapie oder Chemotherapie sollte Patienten mit einem resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht angeboten werden.	
Level of Evidence 1, 2 und 4²⁰¹¹	Literatur: LoE 1: [460-463] LoE 2: [464, 465] LoE 4: [466-473]	
	Starker Konsens	

-> primäre Resektion

Borderline (BR-A/B) / Irresektabel

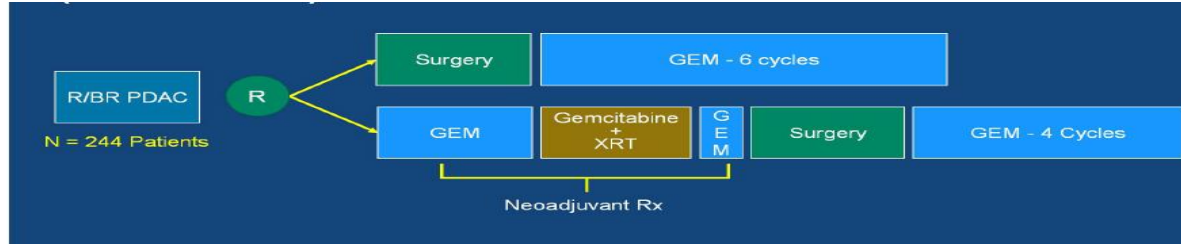
7.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem als borderline resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom sollte eine präoperative Chemotherapie oder Chemostrahlentherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1-4²⁰¹¹	Literatur: LoE 1: [478], LoE 2:[465], LoE 3:[482], LoE 4: [479, 483-485]	
	Konsens	

7.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Bei einem als lokal fortgeschritten eingeschätztem Pankreaskarzinom soll eine initiale Chemotherapie durchgeführt werden. Eine initiale Strahlentherapie oder Strahlenchemotherapie sollte bei Patienten mit als lokal fortgeschritten eingeschätztem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2 und 4²⁰¹¹	Literatur: LoE 2: [488, 489]; LoE 4: [274, 490-494]	

-> neoadjuvante Therapie

Neoadjuvante vs. adjuvante Therapie bei resektablen/BR PDAC

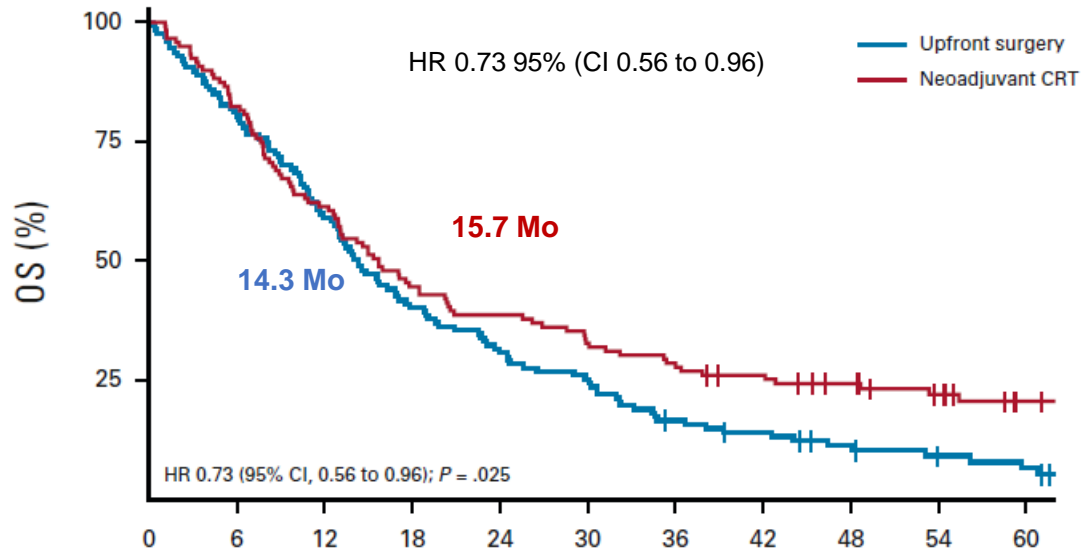
PREOPANC 1 – Randomisierte Phase III Studie



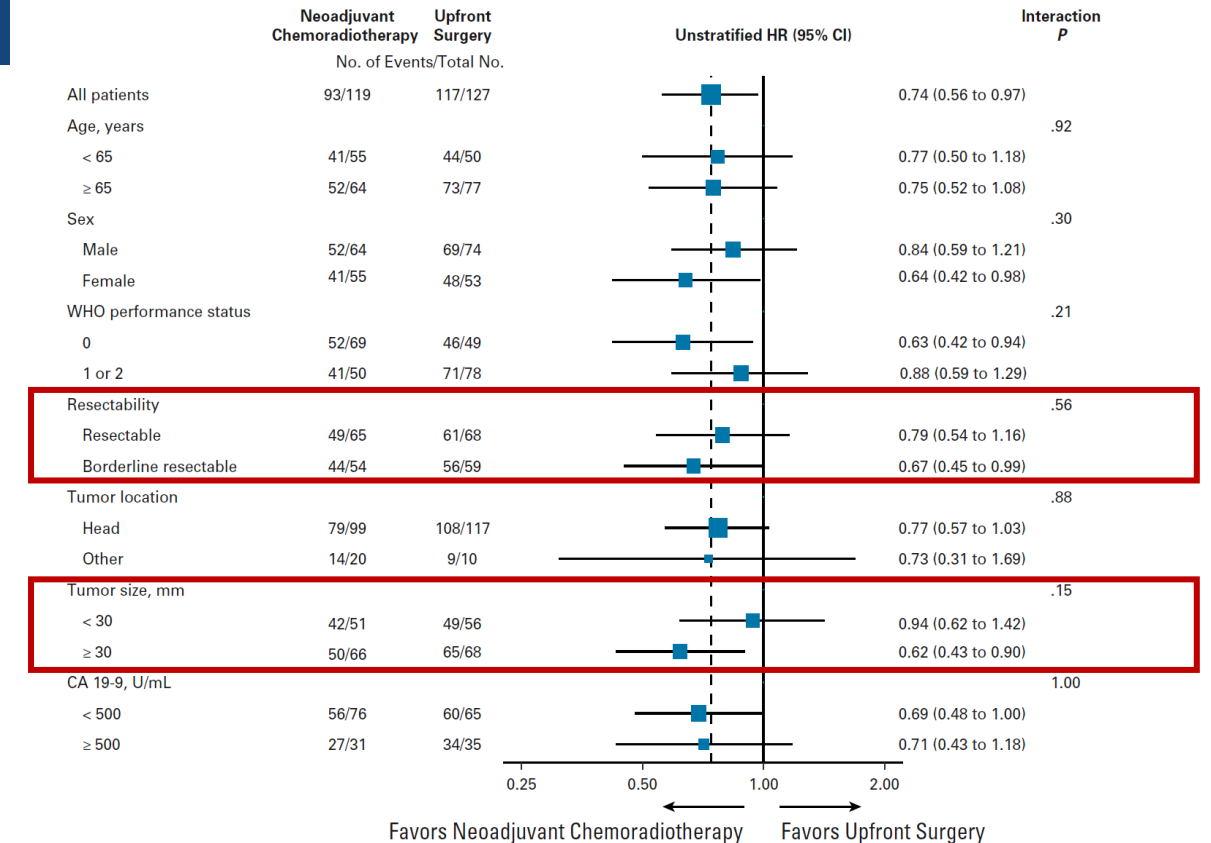
-> Resektionsrate: 72%

-> Resektionsrate: 61%

A



B



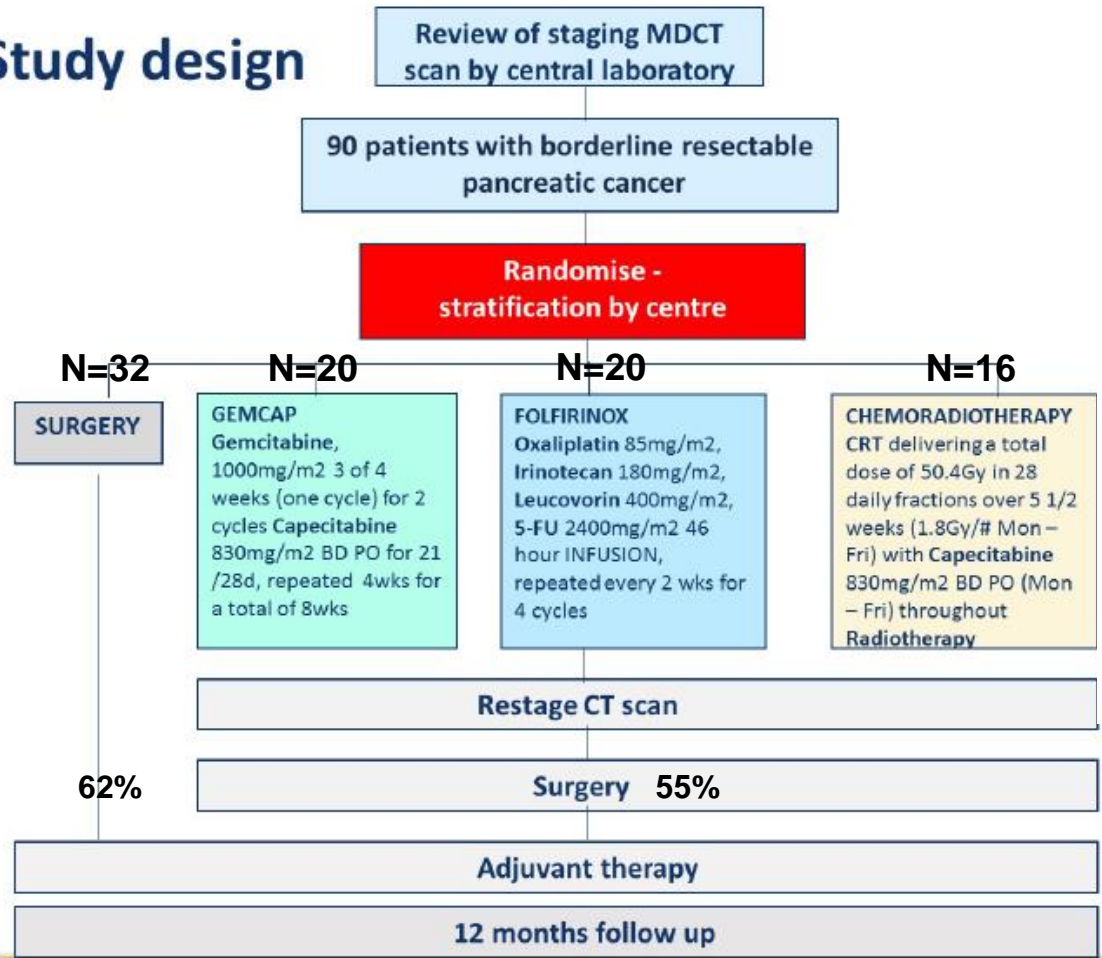
Versteijne E et al., JCO 2020

Versteijne E et al., JCO 2022

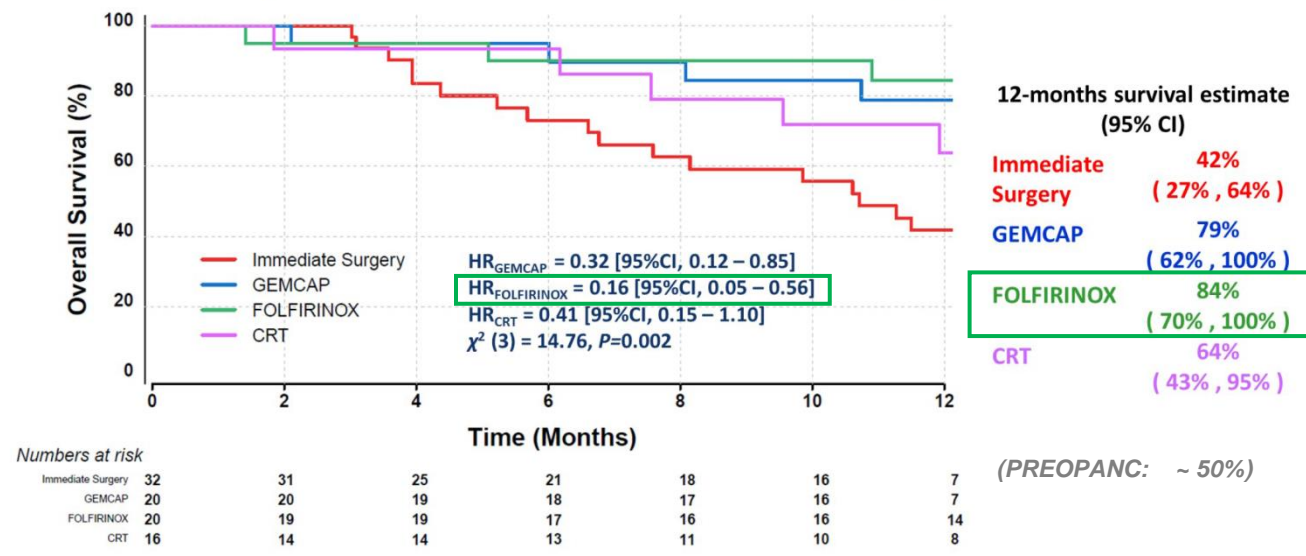
Neoadjuvante vs. adjuvante Therapie bei Borderline-resektablen PDAC

ESPAC-5F – Randomisierte Phase II Studie

Study design

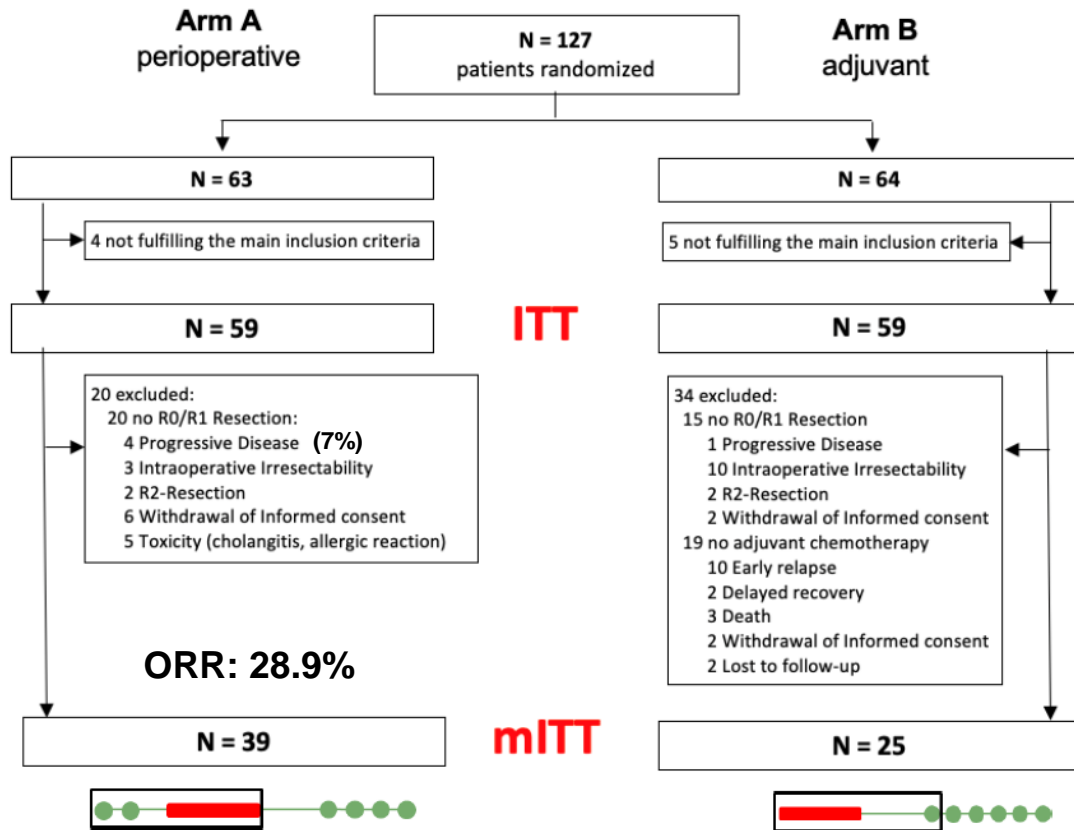


Secondary outcomes - overall survival (II)

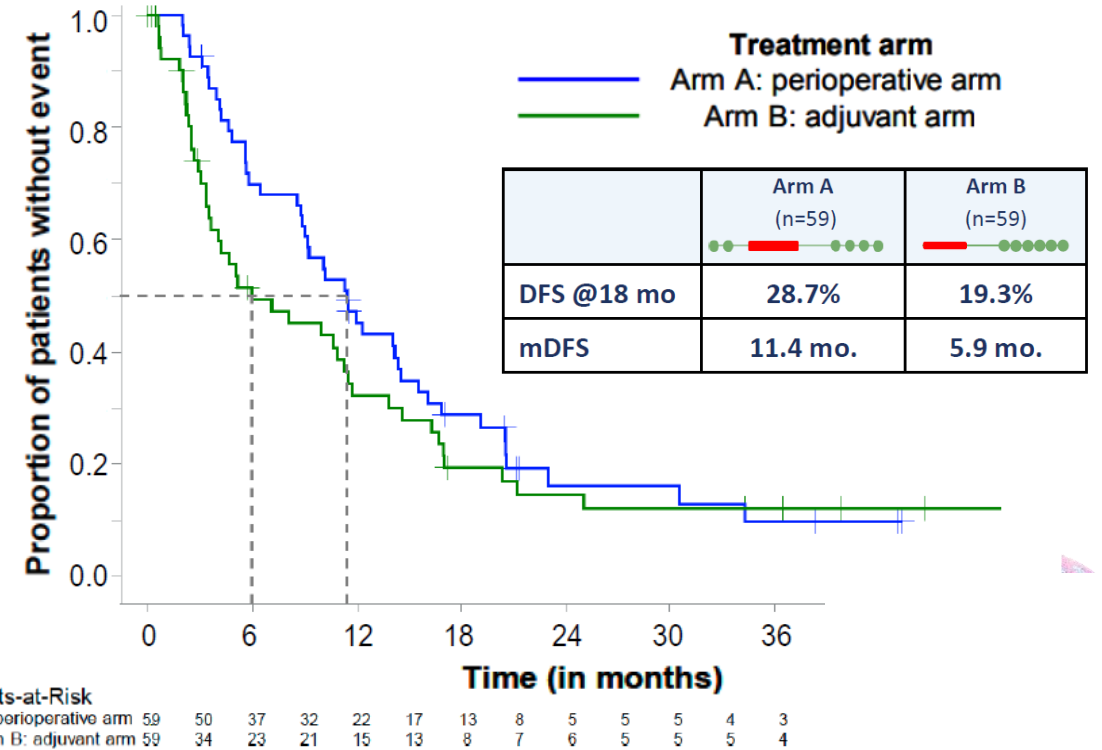


Neoadjuvante vs. adjuvante Therapie bei resektablen PDAC

NEONAX – Randomisierte Phase II Studie ^{AIO}



DFS in ITT population



69% underwent resection (R0: 88%)

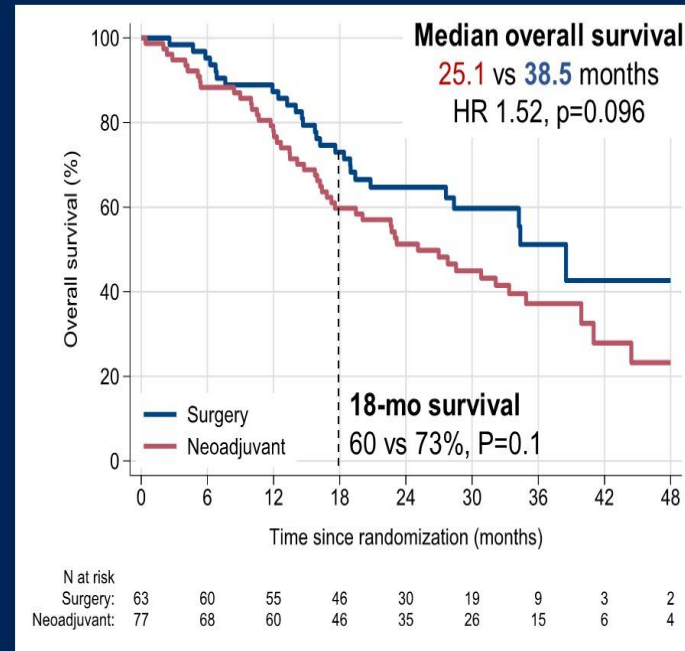
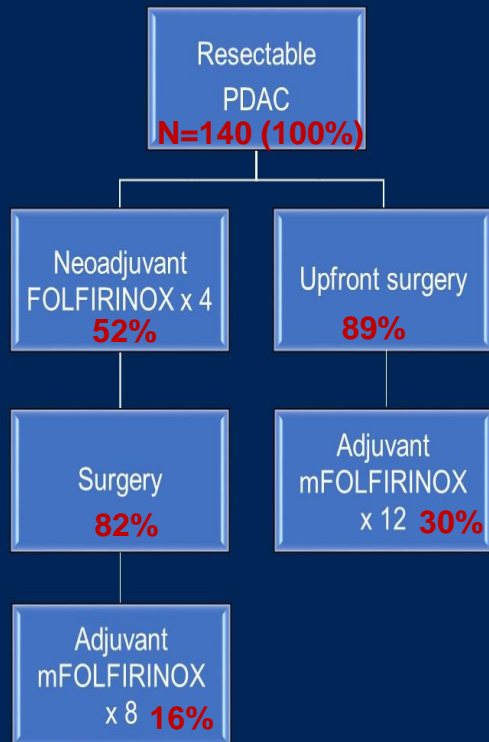
78% underwent resection (R0: 67%)

42% started adjuvant CTx !

mOS: 25.5 vs. 16.7 Mo (HR 1.31, 95%CI 0.84-2.02)

Neoadjuvante vs. adjuvante Therapie bei resektablen PDAC

NORPACT – Randomisierte Phase II Studie



	Neoadjuvant FOLFIRINOX ITT (N = 77)	Upfront surgery ITT (N = 63)	p-value
Went to resection	N = 63 (82%)	N = 56 (89%)	
R0	56%	39%	0.076
N0	29%	14%	0.060
Receipt of adjuvant rx	N = 51 (81%)	N = 47 (84%)	
	mFOLFIRINOX 25 % 5-FU 2% Gem-based 73 %	mFOLFIRINOX 40% 5-FU 2% Gem-based 58%	

Why did so many patients receive off-protocol adjuvant therapy?

Other caveats:

- Central radiology review
- Baseline CA19-9 for eligibility

Labri KJ et al., #LBA4005, ASCO 2023

-> Ergebnisse klärender Phase III Studien (Alliance A021806 und Preopanc-3) 2024 erwartet

Leitliniengerechte Therapie des lokalisierten PDAC 2023

Resektabel (n. ABC-Kriterien)

6.1.	Evidenzbasiertes Statement	2013
Level of Evidence 1b-	Die chirurgische Therapie ist das einzige potenziell kurative Therapieverfahren beim Pankreaskarzinom.	
	Literatur: [192]	
	Starker Konsens	

7.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad B	Eine neoadjuvante Strahlenchemotherapie, Strahlentherapie oder Chemotherapie sollte Patienten mit einem resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht angeboten werden.	
Level of Evidence 1, 2 und 4²⁰¹¹	Literatur: LoE 1: [460-463] LoE 2: [464, 465] LoE 4: [466-473]	
	Starker Konsens	

-> primäre Resektion

Borderline (BR-A/B) / Irresektabel

7.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem als borderline resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom sollte eine präoperative Chemotherapie oder Chemostrahlentherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1-4²⁰¹¹	Literatur: LoE 1: [478], LoE 2:[465], LoE 3:[482], LoE 4: [479, 483-485]	
	Konsens	

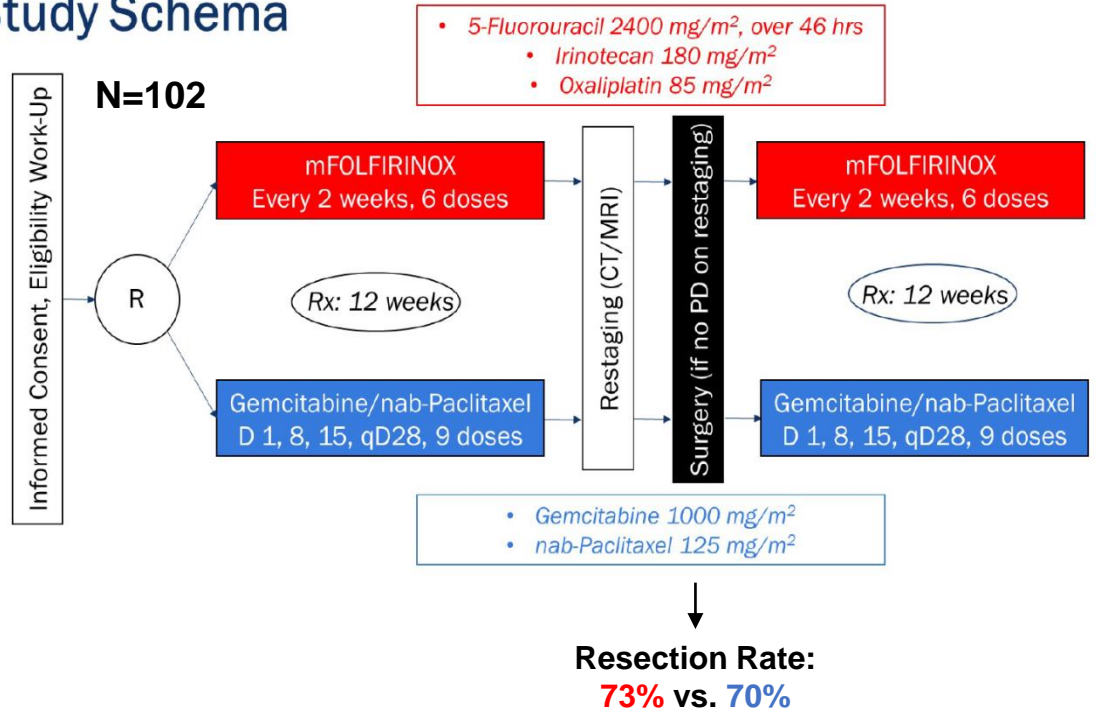
7.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Bei einem als lokal fortgeschritten eingeschätztem Pankreaskarzinom soll eine initiale Chemotherapie durchgeführt werden. Eine initiale Strahlentherapie oder Strahlenchemotherapie sollte bei Patienten mit als lokal fortgeschritten eingeschätztem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2 und 4²⁰¹¹	Literatur: LoE 2: [488, 489]; LoE 4: [274, 490-494]	

-> neoadjuvante Therapie

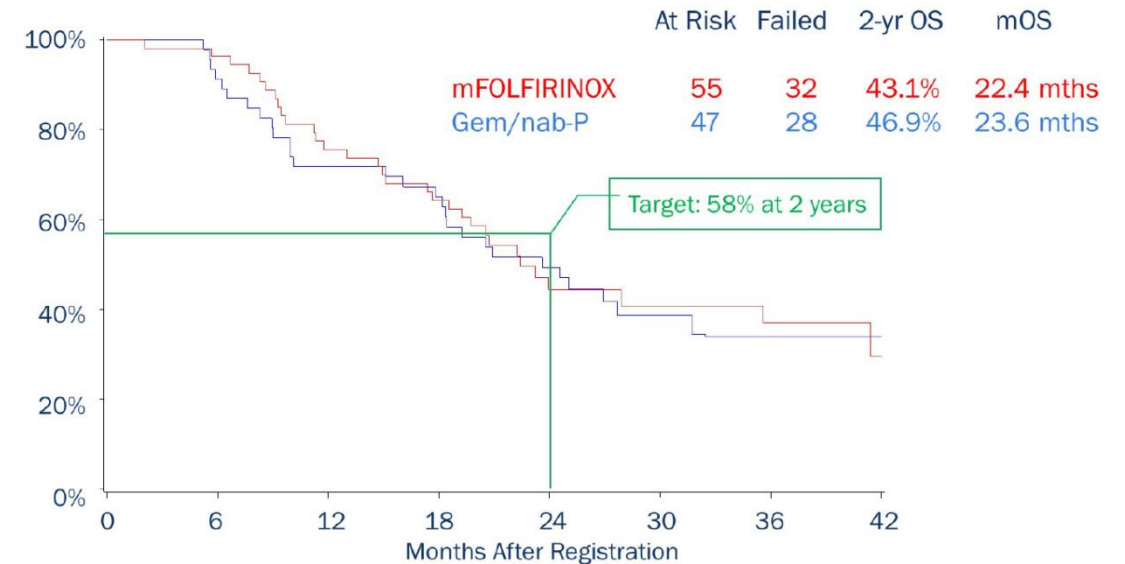
Welches Therapieregime für die Neoadjuvanz ?

SWOG S1505 – Randomisierte Phase II Studie (resektables PDAC)

Study Schema

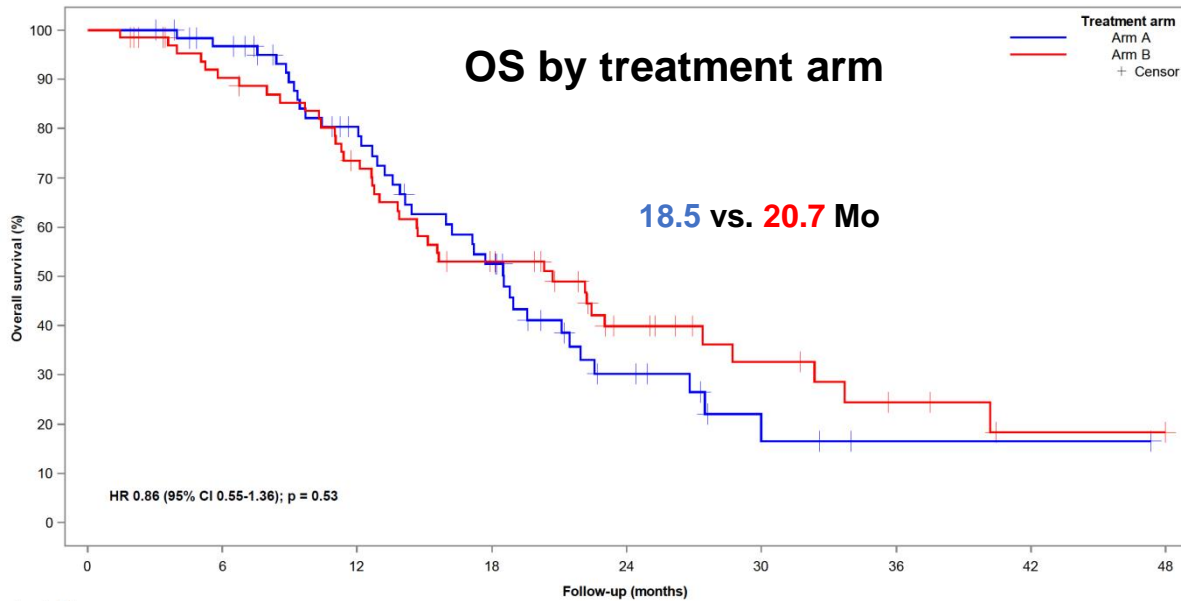
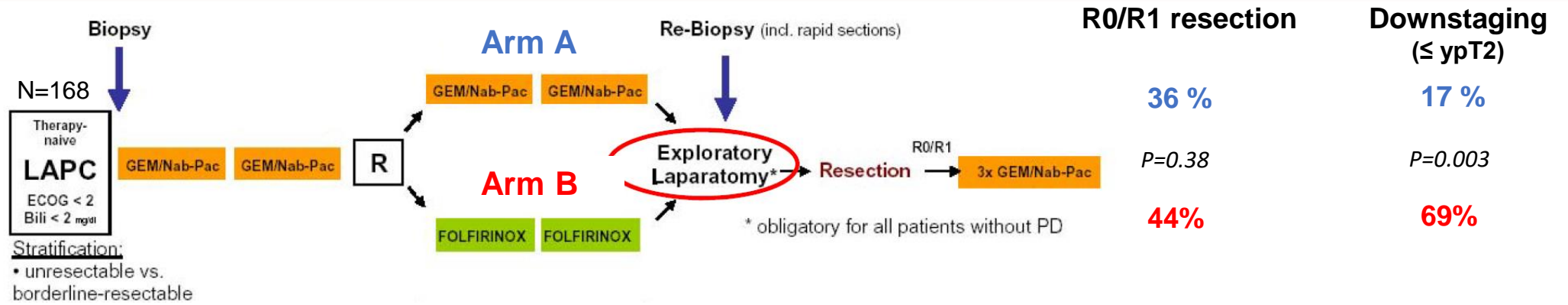


Primary Endpoint: Two-year OS



Welches Therapieregime für die Neoadjuvanz ?

NEOLAP – Randomisierte Phase II Studie (BR/LAPC) ^{AIO}



Optimales Chemotherapie-Regime beim PDAC

- Daten aus prospektiv randomisierten Studien -

	Resektabel		BR / LAPC				Metastasiert			
Studie	SWOG1505 ¹ (Phase 2)		JCOG1407 ² (Phase 2)		NEOLAP ³ (Phase 2)		SEQUENCE ⁴ (Phase 2)		NAPOLI-3 ⁵ (Phase 3)	
N=	102		126		168		157		770	
CTx-Regime	mFFX	G/nP	mFFX	G/nP	G/nP->FFX	G/nP	G/nP->FX	G/nP	Nalirifox	G/nP
ORR			31%	42%	17%	22%	45%	23%	42%	36%
DCR			87%	96%	68%	78%	90%	76%	68%	62%
PD	4%	15%	9%	2%	8%	9%	10%	24%	10%	14%
CA19-9 Resp.			57%	85%	57%	62%				
R0/R1	73%	70%	8%	8%	44%	36%	-	-	-	-
Resektion (R0)	(85%)	(85%)			(32%)	(27%)				
mOS	23 Mo	24 Mo.	23 Mo	21 Mo	21 Mo	19 Mo	13 Mo	10 Mo	11 Mo	9 Mo
OS @ 12 Mo			<u>77%</u>	<u>82%</u>	65%	64%	<u>55%</u>	<u>35%</u>	46%	40%
OS @ 24 Mo	<u>47%</u>	<u>48%</u>	46%	41%	23%	16%				

mFFX = mFOLFIRINOX
G/nP= Gemcitabin/nab-Paclitaxel
FX= mFOLFOX

¹ Sohal et al., JAMA Oncol 2021
² Ozaka et al et al., Eur J Cancer 2023
³ Kunzmann et al Lancet G&H 2021
⁴ Carrato et al., ASCO 2022
⁵ Wainberg ZA et al, Lancet 2023

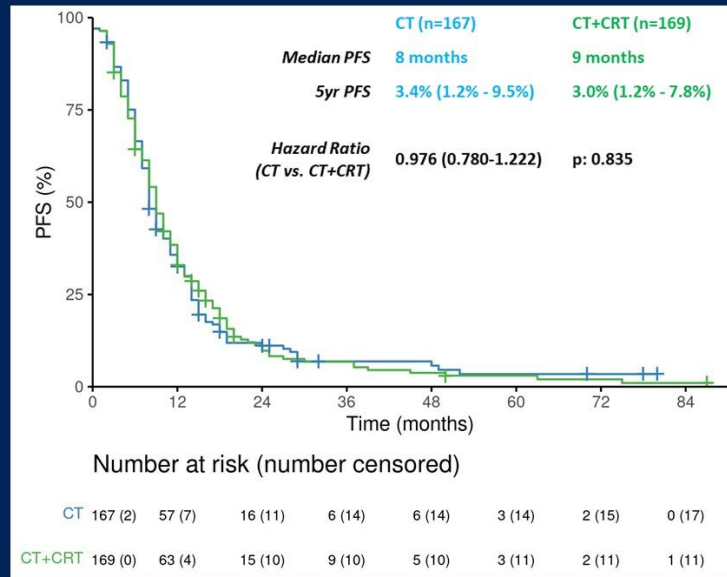
Alternativen zur Chemotherapie: Radiochemotherapie ?

CONKO-007 – Randomisierte Phase III Studie

Randomized phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemotherapy alone for non-resectable locally advanced pancreatic cancer: First results of the CONKO-007 trial

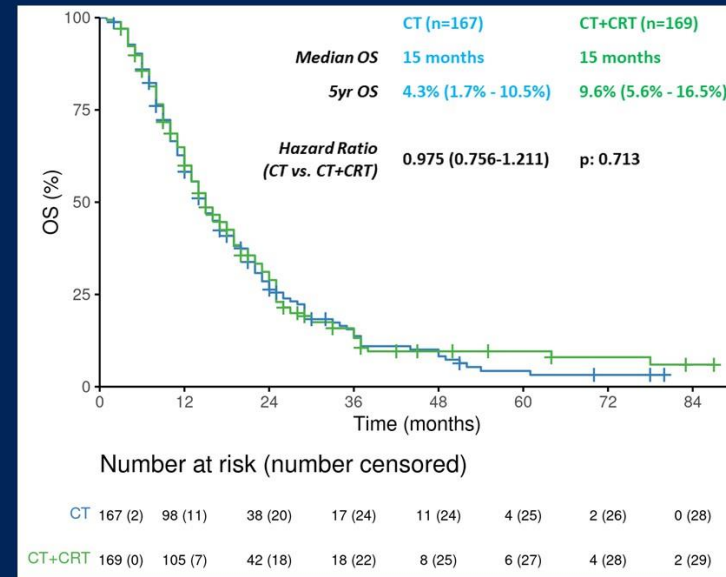
PFS CT versus CRT

(randomized pts; T=0 date of randomization)

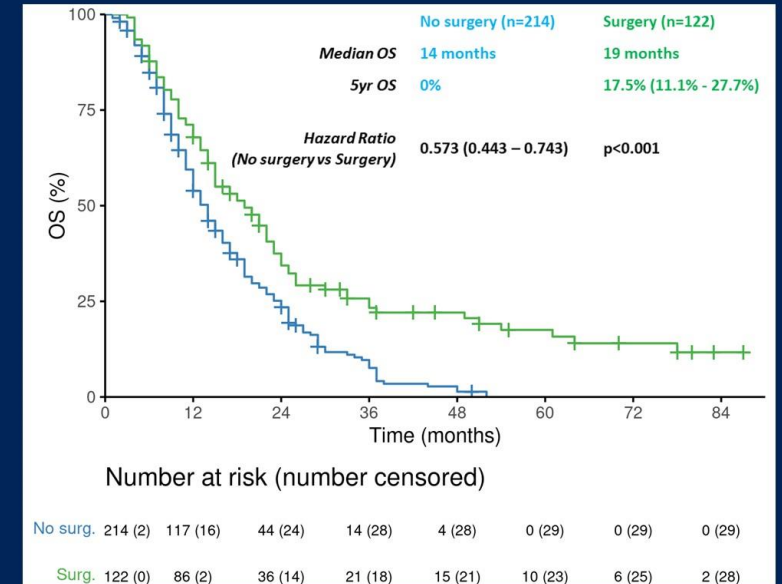


Overall Survival CT versus CRT

(randomized pts; T=0 date of randomization)



Overall survival of all 336 randomized patients with/without surgery (T=0 date of randomization)



Fietkau et al., #4008, ASCO 2022

-> kein Standard (außerhalb von Studien)
ggf. konsolidierende RCT bei Non-Respondern nach Induktionschemotherapie (M0)

Neues Therapieziel bei LAPC: Konversion (R0-Resektion)

	LAP-007 (N=442)	NEOLAP (N=168)	CONKO-007 (N=495)
Induktion	Gem (+/- Erlotinib) +/- RCT	Gem/nPac +/- FOLFIRINOX ohne RCT	FOLFIRINOX (Gem) +/- RCT
Primärer Endpunkt	mOS	R0/R1-Rate (obligate Exploration nach Induktion)	mOS -> R0/R1-Rate
Sek. Resektion (R0)	4% (2.5%)	31% (22%)	25% (15%)
mOS (R0 vs. not R0)	15 Mo (31 vs. 15 Mo)	17 Mo (41 vs. 14 Mo)	15 Mo (36* vs. 14 Mo)
Prädiktive Biomarker (R0)	-	CA19-9 Response Tumor-Shrinkage	

* R0 CRM-

Hammel et al JAMA 2016
 Kunzmann et al Lancet G&H 2021; Hartlapp et al ESMO Open 2022, Guggenberger et al; Eur J Radiol 2023
 Fietkau et al., #4008, ASCO 2022

Alternativen zur Chemotherapie: Immuntherapie ?

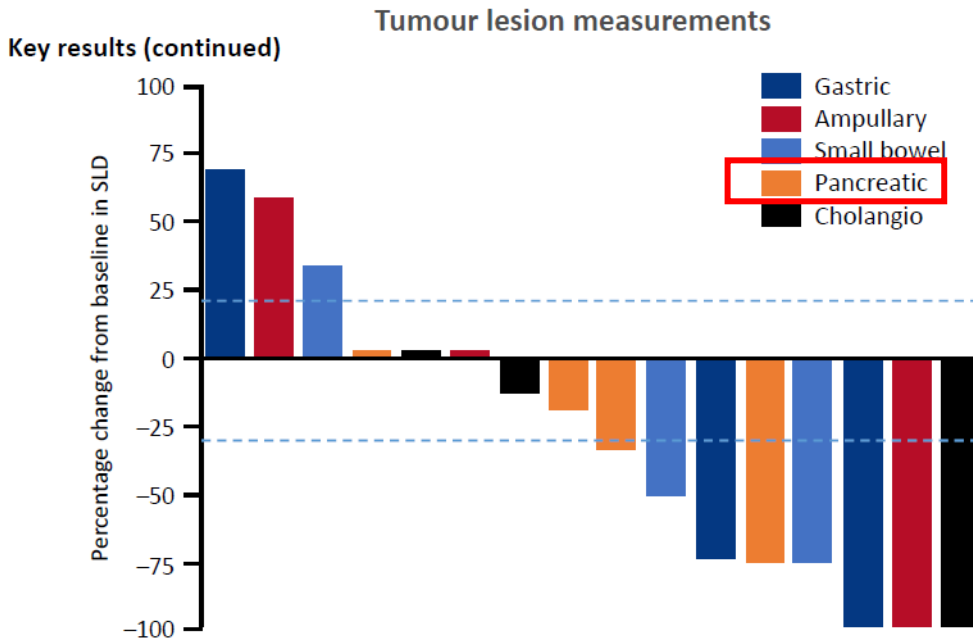
Immuncheckpoint-Inhibition bei dMMR/MSI-H PDAC (1-2%)

2nd/3rd-line Pembrolizumab in non-CRC dMMR/MSI cancer (Keynote-158; N=22)

TABLE 3. Antitumor Activity for Tumor Types With Greatest Enrollment

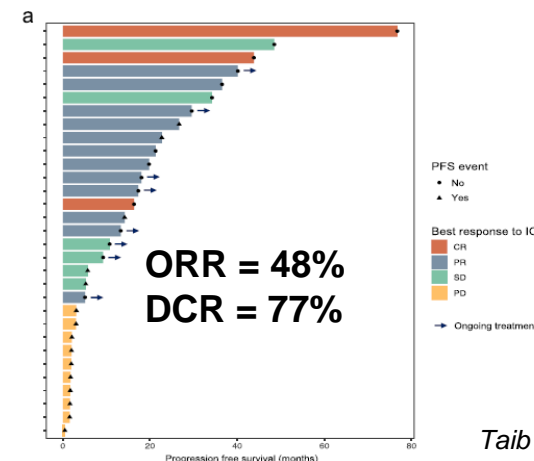
Tumor Type	No.	CR, No.	PR, No.	ORR, % (95% CI)	Median PFS, Months (95% CI)	Median OS, Months (95% CI)	Median DOR, Months (range)
Endometrial	49	8	20	57.1 (42.2 to 71.2)	25.7 (4.9 to NR)	NR (27.2 to NR)	NR (2.9 to 27.0+)
Gastric	24	4	7	45.8 (25.6 to 67.2)	11.0 (2.1 to NR)	NR (7.2 to NR)	NR (6.3 to 28.4+)
Cholangiocarcinoma	22	2	7	40.9 (20.7 to 63.6)	4.2 (2.1 to NR)	24.3 (6.5 to NR)	NR (4.1+ to 24.9+)
Pancreatic	22	1	3	18.2 (5.2 to 40.3)	2.1 (1.9 to 3.4)	4.0 (2.1 to 9.8)	13.4 (8.1 to 16.0+)
Small intestine	19	3	5	42.1 (20.3 to 66.5)	9.2 (2.3 to NR)	NR (10.6 to NR)	NR (4.3+ to 31.3+)
Ovarian	15	3	2	33.3 (11.8 to 61.6)	2.3 (1.9 to 6.2)	NR (3.8 to NR)	NR (4.2 to 20.7+)
Brain	13	0	0	0.0 (0.0 to 24.7)	1.1 (0.7 to 2.1)	5.6 (1.5 to 16.2)	-

Marabelle et al., JCO 2019



Lee et al., Science 2017

Europäische Registerstudie bei dMMR/MSI-H mPDAC (N=31)



Taib J, ...Kunzmann V et al., Eur J Cancer 2023

Neoadjuvantes Setting bei dMMR/MSI-H PDAC (N=4)

pCR Rate 60% !

Ludford K et al., JCO 2023
Coston T et al., JCO Precision Medicine 2023

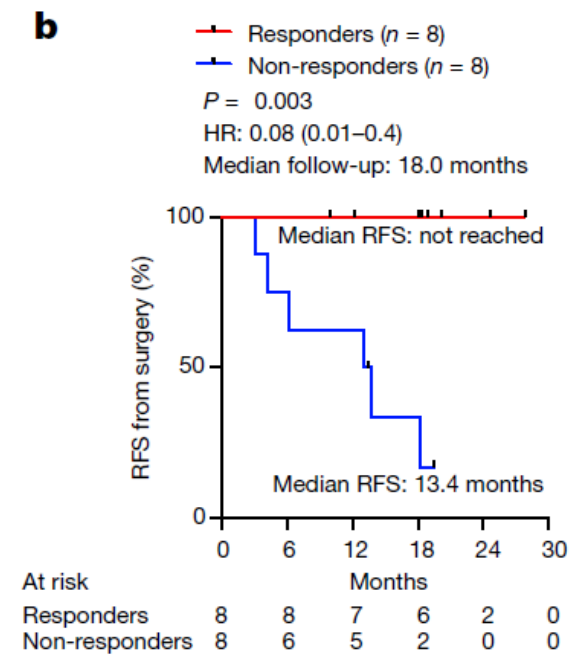
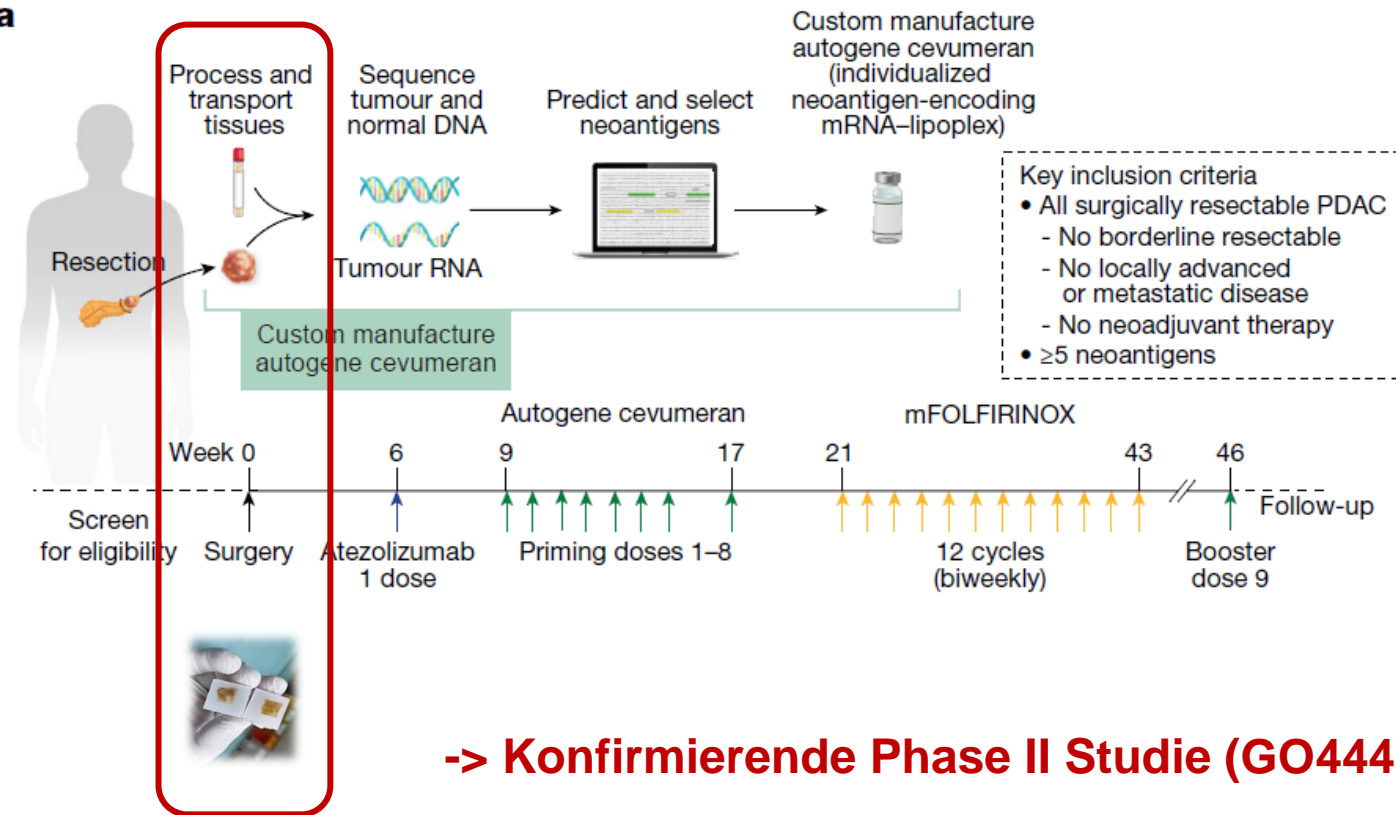
Alternativen zur Chemotherapie: Immuntherapie ?

Adjuvante personalisierte RNA-Impfung

Article

144 | Nature | Vol 618 | 1 June 2023

Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer



-> Konfirmierende Phase II Studie (GO44479) ab 2024

Lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom: Was ist die optimale Therapiestrategie?

- **präzises prätherapeutisches Staging aller lokalisierter PDAC obligat**
- **Standard beim nicht-resektablen PDAC (n. ABC-Kriterien) ist eine neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie (mFOLFIRINOX oder Gem/nab-Paclitaxel)**
- **Obligate chirurgische Exploration bei allen Respondern mit dem Ziel einer RO-Resektion (unabhängig vom Downstaging)**
- **Stellenwert der Strahlentherapie weiterhin unklar (ggf. konsolidierende RCT bei Non-Respondern auf CTx)**
- **personalisierte Therapieansätze bisher nur für die kleine Subgruppe der MSI-H/dMMR PDAC verfügbar**