

Editorial

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

vom 27. September bis 01. Oktober fand in Amsterdam der Europäische Krebskongress 2013 statt, auf dem wieder spannende Neuigkeiten zu allen Bereichen der Onkologie präsentiert wurden. Ich möchte Ihnen hier einige interessante Daten und Fakten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinoms vorstellen und lege meinen Schwerpunkt dabei auf mögliche Auswirkungen für unsere tägliche praktische Arbeit am Patient.

Ich wünsche Ihnen viel Vergnügen beim Lesen des Texts und hoffe, Ihnen einen praxistauglichen Erkenntnisgewinn vermitteln zu können.

Mit kollegialen Grüßen



Dr. med. Patrick Stübs,
Universitätsklinik
Magdeburg

Aktuelle Weiterentwicklungen bei der Therapie des fortgeschrittenen duktales Adenokarzinoms des Pankreas – Auswirkungen für die klinische Einteilung und den praktischen Alltag

Dr. med. Patrick Stübs, Universitätsklinik Magdeburg



Trotz aller Verbesserungen der Therapieoptionen beim Pankreaskarzinom in der letzten Dekade bleibt die Behandlung dieser Erkrankung mit einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 6 % weiterhin eine Herausforderung. Während bei onkologischen Erkrankungen die Erweiterung von Therapiemöglichkeiten, die Verbesserung von Überlebenszahlen und die Verminderung der Neuerkrankungsrate als zentrale Verbesserungen angesehen werden können, ist insbesondere auch bei Patienten mit Pankreaskarzinom der Erhalt der Lebensqualität ein weiterer entscheidender Faktor.

Während die intensive Forschung auf dem Gebiet der Therapie des Pankreaskarzinoms einerseits zu Verbesserungen für die betroffenen Patienten geführt hat, soll dennoch die nicht unerhebliche Anzahl negativer klinischer Studien – vor allem in der metastasierten Situation – nicht unerwähnt bleiben. Einerseits konnten Erfolge durch die Neuimplementierung einer zytotoxischen Substanz (nab-Paclitaxel) oder durch die erweiterte Anwendung bzw. Kombination bekannter Substanzen (FOLFIRINOX) bei selektionierten Patienten erzielt werden. Andererseits gibt es negative Daten zur Immuntherapie mit der Vakzine GV 1001, dem Einsatz von CO-101 (einer chemisch veränderten Form von Gemcitabin), dem Prädiktionsmodell zur hENT1-Expression sowie der Signalweg-Blockade (IGFR 1).

Vor dem Hintergrund immer aktiverer Therapien, insbesondere beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom, steigt das Nebenwirkungsprofil an. Deshalb sind hier mittlerweile in der klinischen Routine mehrere Maßnahmen zur prophylaktischen Vermeidung von Nebenwirkungen fest verankert.

So kommt bei dem von Conroy et al. [1] etablierten FOLFIRINOX-Schema unter anderem regelhaft eine G-CSF-Prophylaxe sowie eine empirische antibiotische Abschirmung zur Vermeidung einer Cholangitis zum Einsatz. Auch ist der krankheitsassoziierte Gewichtsverlust beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom per se hoch und kann sich durch die Chemotherapie weiter verstärken. Das FOLFIRINOX-Schema kann deshalb nur bei Patienten mit ECOG 0–1 angewendet werden.

Die auf dem ASCO GI und ASCO 2013 vorgestellten Daten der MPACT-Studie [2, 3] zum Einsatz von nab-Paclitaxel in Kombination mit Gemcitabin versus Gemcitabin in alleiniger Anwendung konnten zeigen, dass die Ausweitung einer aktiven Therapieform auf Patienten in schlechterem Allgemeinzustand und mit hauptsächlich im Pankreaskopf gelegenen Primarius möglich ist. Der primäre Endpunkt der Untersuchung mit dem Nachweis eines Überlebensvorteiles unter nab-Paclitaxel + Gemcitabin wurde erreicht (Gesamtüberleben 8,5 vs. 6,7 Monate; $p < 0,0001$). Auch das progressionsfreie Überleben (PFS: 5,5 vs. 3,7 Monate; $p < 0,0001$) und die Gesamtansprechrate (ORR: 23 % vs. 7 %; $p < 0,0001$) waren unter der Kombinationstherapie besser im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie [3]. Das Toxizitätsprofil war akzeptabel, jedoch unter der Kombinationstherapie erwartungsgemäß erhöht. Aufgrund dieser überzeugenden Daten stellt diese Therapieoption eine Standardtherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom dar. Gleichzeitig kann sie als „backbone“ für weitere Therapieevaluierungen angesehen werden.

„Entscheidend wird in Zukunft die richtige Patientenselektion für die jeweilige Therapieoption sein. Zur Sicherstellung des Aktivitätsprofils ist ein anspruchsvolles und professionelles Management notwendig.“ *Dr. med. Patrick Stübs, Magdeburg*

Auf dem diesjährigen European Cancer Congress (ECC) wurden aktuelle Daten in diesem Zusammenhang diskutiert. Darüber hinaus stand die mögliche Anwendung von Zwei- und Dreifachtherapien in neoadjuvanten Therapiekonzepten (vorwiegend beim lokal inoperablen Tumor) oder in der minimal metastasierten Situation im Fokus der Diskussion.

Lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung sind nur 10–20 % der Pankreaskarzinome resektabel. Durch die Anwendung neoadjuvanter Konzepte kann die Gesamtüberlebenszeit dieser Patienten möglicherweise gesteigert werden (Abbildung 1) [4]. Dennoch versterben auch unter leitliniengerechter Anwendung adjuvanter Chemotherapien nach primärer Resektion in den ersten 12 Monaten 25–30 % der Patienten (ESPAC-1 und 3, CONKO-001 [5–7]). Derzeit existieren noch keine Prognosemodelle, die bei z. B. gleicher klinisch-pathologischer Charakteristik das unterschiedliche Outcome der Patienten erklären können.

In diesem Zusammenhang wurden auf dem ECC interessante Daten durch Giovannetti et al. [8] zur microRNA (miR) vorgestellt. Bei 26 radikal resezierten pT3N1-Patienten mit Gemcitabin-Behandlung wurde eine Unterteilung in Kurz- (Gesamtüberleben 12 Monate) und Langzeitüberlebende (Gesamtüberleben 30 Monate) vorgenommen. Dabei konnte eine starke Korrelation zwischen miR-211-Expression und schlechtem Überleben festgestellt werden – mit miR-211 als unabhängigem prognostischem Faktor. Funktionelle Analysen zeigten als Ziele der miR-211 eine Anpassung an die Gemcitabin-Aktivität. Dies wird in weiteren prospektiven Studien evaluiert, ebenso die weitere Selektionierung von microRNAs zum biologischen Verhalten von Pankreaskarzinomen.

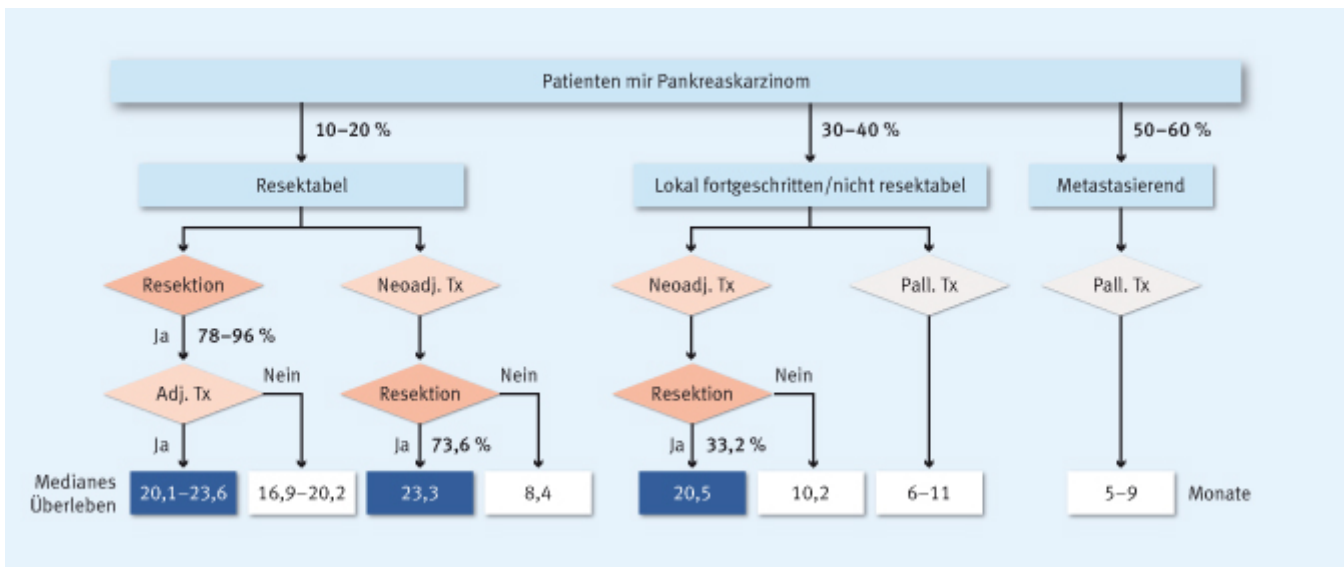


Abb. 1: Möglicher Überlebensvorteil von Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom durch neoadjuvante Therapie (modifiziert nach [4])

Von den verbleibenden ca. 80 % der Patienten, bei denen keine primäre operative Strategie zur Anwendung kommen kann, werden etwa 30–40 % einem lokal fortgeschrittenen, nicht resektablen Stadium (LAPC) zugeordnet. Eine Subgruppe dieser Patienten kann nach Anwendung eines neoadjuvanten Therapieprotokolls einer sekundären Operation zugeführt werden, was zu besseren Überlebensraten als bei Patienten mit inoperablen Befunden führt (Abbildung 1) [4, 9].

Eine Erweiterung der Stratifizierung lokal inoperabler Pankreaskarzinome um „borderline-resektable Karzinome“ trägt dieser Therapieoption Rechnung (NCCN Guidelines 2012) [10]. Zur Bestimmung der Aggressivität der Erkrankung ist eine Ausweitung des Konzeptes prinzipiell auch auf die metastasierte Situation denkbar (Abbildung 2) [11].

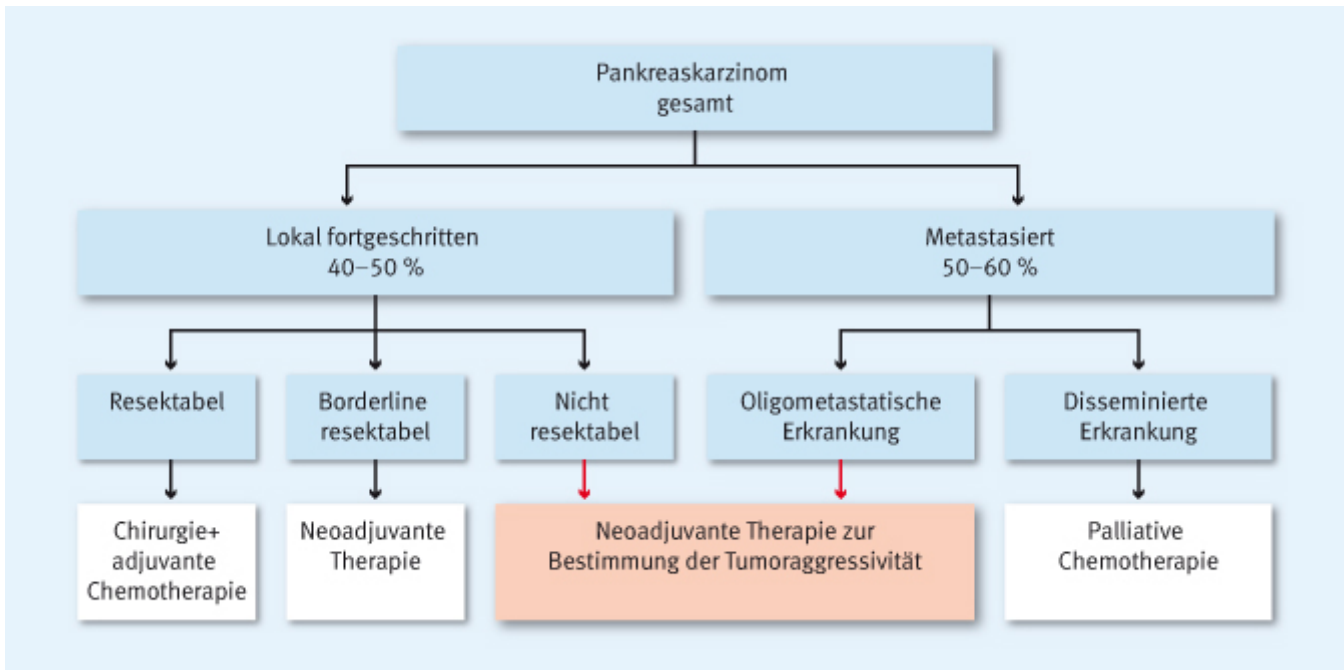


Abb. 2: Stratifizierung und Therapieoptionen beim Pankreaskarzinom in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Befunds (modifiziert nach [11])

„Die Rationale für eine neoadjuvante Therapie resultiert in einen Downsizing-Tumoreffekt zur Erleichterung des Erreichens einer R0-Situation sowie der frühzeitigen Behandlung potentieller Mikrometastasen und erlaubt die Überprüfung der Tumorbiologie bzw. der Chemosensitivität zur Vermeidung einer unnötigen Operation.“ *Dr. med. Patrick Stübs, Magdeburg*

Die chemotherapeutischen Optionen verbessern sich und damit einhergehend die Krankheitskontrollraten (ORR). Dies trifft im Wesentlichen auf Kombinationstherapien zu.

Die auf dem ECC 2013 vorgestellte gepoolte Analyse von 3 randomisierten Studien (GEST; JACCRO PC-01; GEMSAP) zur Effektivität und Sicherheit der Kombination von Gemcitabin und S1 (GS) versus einer Gemcitabin-Monotherapie (GEM) bei 770 japanischen Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zeigte ein verbessertes Gesamtüberleben der Patienten, die GS erhalten hatten, im Vergleich zu GEM [12]. Dabei profitierten im Wesentlichen die LAPC-Patienten von der Therapie:

- Lokal fortgeschritten: HR = 0,70 (p = 0,0220)
- Metastasiert: HR = 0,87 (p = 0,1102)
- Gesamt: HR = 0,823 (p = 0,0085)

Die Spezifität des eingesetzten S1 bei asiatischen Patienten ist hinlänglich bekannt und wurde jüngst durch Daten (JASPAC 01) [13] zur adjuvanten Therapie mit Festlegung eines neuen Therapiestandards untermauert. Eine Studie zur Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse an kaukasischen Patienten ist wünschenswert.

Die Einbindung einer Chemoradiotherapie in das Therapiesetting mit Applikation nach erfolgter Induktionschemotherapie kann nach derzeitiger aktueller Datenlage außerhalb von Studien nicht empfohlen werden (SCALOP; LAP-07) [14, 15]. Dennoch zeichnet sich bei den aktuell vorhandenen Chemotherapien die Möglichkeit einer besseren Selektionierung von Patienten ab. Die Ursache für den

fehlenden Nachweis einer Verbesserung des Überlebens in den genannten Studien ist möglicherweise im unterlegenen Chemotherapie-Backbone der Radiochemotherapie zu suchen [11].

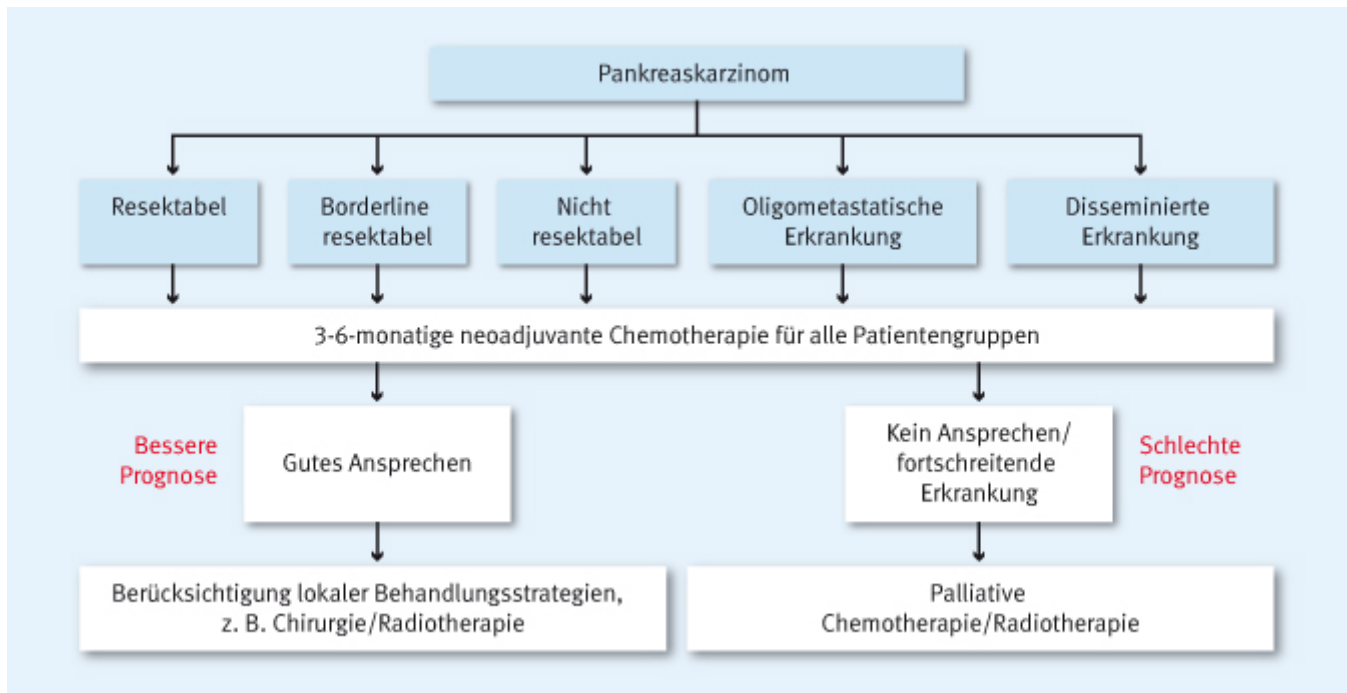


Abb. 3: Prognoseabschätzung unter neoadjuvanter Chemotherapie mit daraus resultierender optionaler Therapiewahl (modifiziert nach [11])

Fazit

- Kombinationschemotherapien (Doubletten/Tripletten) verbessern die Response- und Kontrollraten beim Pankreaskarzinom.
- Die Responderaten in der Induktionstherapie können Patienten mit besserer Prognose selektionieren (Abbildung 3).
- Diese Patienten profitieren möglicherweise von intensivierten Maßnahmen wie Chirurgie/Radiotherapie.
- Sollte eine lokoregionäre Behandlung erwogen werden, ist eine detaillierte diagnostische Einschätzung notwendig (Rolle des PET?).
- Eine multidisziplinäre Behandlung ist Voraussetzung für den Behandlungserfolg.

Metastasiertes Pankreaskarzinom

Unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage ergibt sich folgendes Therapieschema für die metastasierte Situation, vorbehaltlich der momentanen Zulassung der jeweiligen Protokolle.

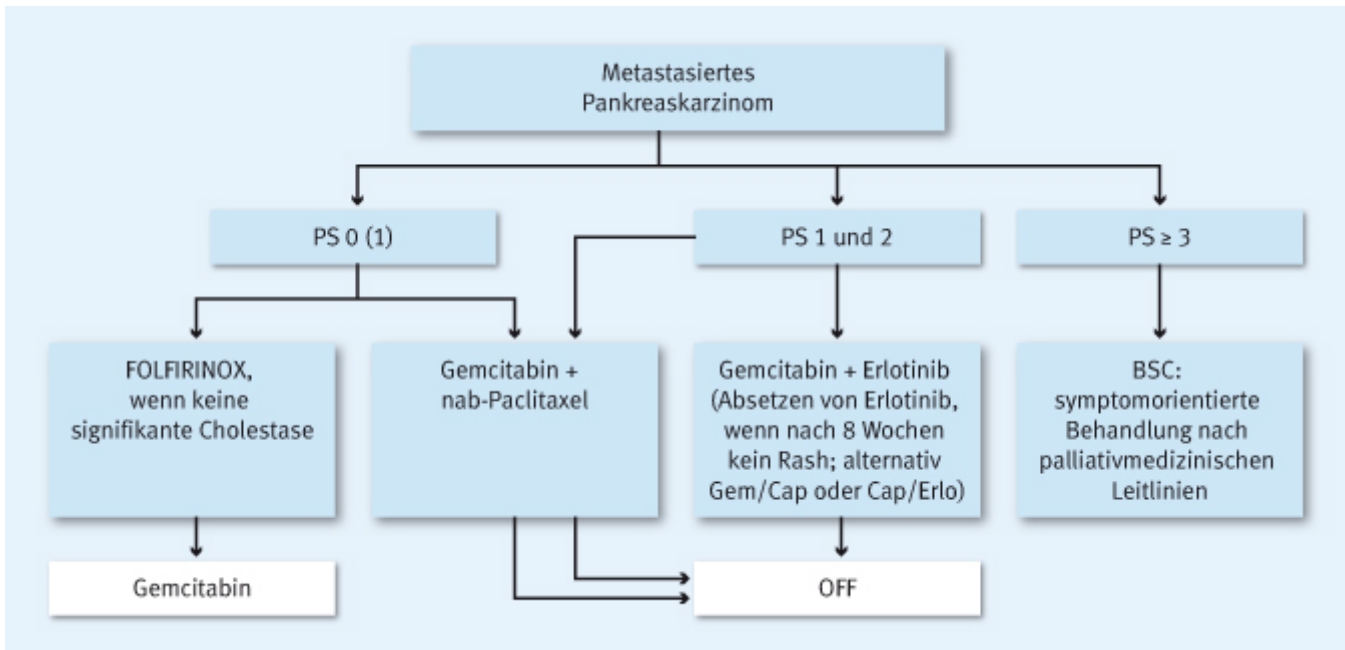


Abb. 4: Metastasiertes Pankreaskarzinom – Therapieschema auf der Basis der aktuellen Datenlage. PS = Performance Status; Gem = Gemcitabin; Cap = Capecitabin; Erlo = Erlotinib; BSC = best supportive care

Die Anforderungen an das Nebenwirkungsmanagement bei der Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms sind hoch unter Berücksichtigung der Wahrung von Aktivitätsprofil und Erhalt der Lebensqualität. Diesbezüglich wurden die MPACT-Daten zur Dosismodifikation bei hämatologischen Nebenwirkungen und zur Evaluierung der sensorischen Neuropathie (PN) vorgestellt [16]. Für die Applikation einer vollen Dosis am ersten Tag müssen der Neutrophilenwert über 1.500/ μ l und die Thrombozyten über 100.000/ μ l liegen. Entsprechend der im Verlauf auftretenden Veränderungen kann eine zweistufige Dosisreduktion vorgenommen werden. Eine Reeskalation unter G-CSF-Support ist möglich.

Bei den nicht hämatologischen unerwünschten Nebenwirkungen stand die sensorische Neuropathie im Vordergrund. Dabei war die Rate an allen Graden im nab-Paclitaxel-Arm gegenüber der Therapie mit Gemcitabin mono erhöht (54 % vs. 13 %). Es wurde keine PN Grad 4 festgestellt, ein Grad 3 zeigte sich bei insgesamt 17 % der Patienten. Es erfolgte dann eine Therapieunterbrechung und bei Verbesserung auf Level \leq 1 (Median 29 Tage) eine Fortsetzung auf dem nächsten dosisreduzierten Niveau [17].

„Interessanterweise war bei Patienten mit Markern der schlechteren Prognose wie erhöhtes Alter oder schlechterer Performance Status die Dosisreduktionen prozentual weniger notwendig, als bei vergleichbaren Patienten mit besserer Ausgangslage.“ *Dr. med. Patrick Stübs, Magdeburg*

Fazit

- Das nab-Paclitaxel + Gemcitabin-Regime kann effektiv bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom appliziert werden.
- Die meisten zur Dosisreduktion führenden unerwünschten Nebenwirkungen waren dabei Neutropenie, Thrombozytopenie und periphere Neuropathie, die nach wenigen Wochen reversibel waren.
- In der Mehrheit der Fälle (71 %) war die protokollgerechte Dosierung von nab-Paclitaxel möglich.
- Negative Prognosefaktoren hatten keinen Einfluss auf die Anzahl der Dosismodifikationen.

Optionen in der Zweitlinien-Therapie – neue Möglichkeiten?

Eine randomisierte Phase-II-Studie mit S1 und Leucovorin (SL) versus alleiniger S1-Therapie bei 142 japanischen Patienten nach Gemcitabin-basierter Vorbehandlung zeigte eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter SL im Vergleich zu alleiniger Behandlung mit S1 (3,8 Monate vs. 2,7 Monate; HR = 0,56; p = 0,003) [18]. Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht. Eine Phase-III-Studie zur Evaluierung des Effektes auf die Überlebenszeit wird durchgeführt. Auch hier ist jedoch die Validierung bei Patienten der westlichen Hemisphäre notwendig, um abschließend generelle Aussagen treffen zu können.

Interessante Resultate konnten erneut bezüglich der Verwendung einer Immuntherapie vorgestellt werden. In einer randomisierten Phase-II-Studie unter Verwendung des seit 2007 bekannten immunmodulierenden Impfstoffes GVAX Pancreas in Kombination mit der Vakzine CRS-207, die das exprimierende Mesothelin kodiert, gezielt gegen dendritische Zellen gerichtet ist und damit eine spezifische antitumorale Immunantwort aktivieren kann. Diese Kombination wurde der alleinigen GVAX Pancreas-Verwendung gegenübergestellt. Nahezu alle 90 Patienten waren mit mindestens einer Chemotherapie-Linie vorbehandelt und die Randomisierung erfolgte 2:1. Sowohl in der Gesamtanalyse als auch in der per-Protokoll-Analyse zeigten sich positive Daten bezüglich des Überlebens (6,1 vs. 3,9 Monate; HR = 0,54; p = 0,01 bzw. 9,7 vs. 4,6 Monate; HR = 0,44; p = 0,0074) [19]. Die Evaluierung des Konzeptes in weiteren Studien wurde seitens der Autoren angekündigt.

Fazit

- Die oben genannten Daten vom ECC 2013 erlauben derzeit keine Änderung der aktuellen therapeutischen Paradigmen hinsichtlich der Auswahl der Zweitlinien-Therapie.

Weitere Aspekte der Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms – Prognoseparameter, Responsemonitoring, Zeitpunkt des Beginns der palliativen Therapie

In einer Phase-Ib-Studie zur Kombinationsbehandlung von Gemcitabin mit PEGPH20 (Humane Hyaluronidase) bei unbehandelten Stadium-IV-Patienten konnten neuerlich eindrucksvolle Effektivitätsdaten gezeigt werden. So wurde von insgesamt 28 behandelten Patienten bei 10 Patienten eine partielle Remission und bei 9 Patienten eine stabile Erkrankung erreicht. Die Therapie wurde gut toleriert [20]. Hyaluronsäure (HA) ist ein Glykosaminoglykan und Bestandteil der extrazellulären Matrix. Es gilt als bedeutsamer Bestandteil des Bindegewebes und ist ein wichtiger Faktor bei Zellproliferation, Zellmigration und Tumorentstehung. PEGPH20 baut die Tumor-HA ab und führt zu einer Veränderung der Tumorumgebungsverhältnisse. Vor allem bei Patienten mit hohem HA-Anteil im Tumorgewebe war ein vorteilhafter Effekt für PFS und Überlebenszeit nachweisbar. Die damit verbundenen, möglicherweise prognostischen Aussagen können somit in aktuell rekrutierenden Studien (PEGPH20/nab-Paclitaxel/Gemcitabin vs. nab-Paclitaxel/Gemcitabin) klinisch nützlich sein.

Bei vielen anderen Entitäten, z. B. Karzinomen des gastroösophagealen Überganges, konnte mit Einsatz des PET ein gezielteres Therapiemonitoring stattfinden [21]. Unter Berücksichtigung des SUV-Werts (SUV = Standard Uptake Value) konnten wesentlich zeitiger und sensitiver Rückschlüsse auf das Therapieansprechen gezogen werden, im Vergleich zum konventionellen CT. Der Stellenwert des PET beim Pankreaskarzinom war bisher nicht eindeutig geklärt. Im Rahmen der MPACT-Studie [2, 3] konnte bisher die größte Patientengruppe bezüglich dieses Konzeptes evaluiert werden. Insgesamt erhielten 257 Patienten PET-Scans vor Therapie, 222 Patienten in der 8. Woche und 134 Patienten in der 16. Woche. Die Rate an kompletten und partiellen Remissionen war in der nab-Paclitaxel/Gemcitabin-Gruppe signifikant höher als in der Gruppe mit Gemcitabin-Monotherapie (63 % vs. 38 % p = 0,000051). Dies fand in der signifikanten Verbesserung der Überlebenszeit (13,1 Monate vs. 6,9 Monate p = 0,0001) seine Bestätigung – trotz vergleichbarer charakterisierender Ausgangslage der beiden Patientengruppen vor dem Beginn der Therapie [22].

„Die Vorteile einer frühzeitigen Therapieevaluierung durch PET konnte beim Pankreaskarzinom durch die MPACT-Studie eindrucksvoll unter Beweis gestellt werden. Die daraus ableitbaren therapeutischen Konsequenzen sind ein weiteres Moment in der zukünftigen personalisierten Therapie des Pankreaskarzinoms.“ *Dr. med. Patrick Stübs, Magdeburg*

Aus irischen Registerdaten zum fortgeschrittenen Pankreaskarzinom unter Ausschluss der resezierten Patienten konnte die Wichtigkeit eines raschen Beginns einer chemotherapeutischen Behandlung nach histopathologischer Bestätigung der Erkrankung abgeleitet werden. Der Nutzen der Therapie sank mit zunehmendem Zeitabstand zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn. Der Effekt zeigte sich besonders bei älteren und M1-Patienten. Diese Daten machen deutlich, dass zusätzliche Therapienotwendigkeiten, wie beispielsweise die Durchführung palliativ-operativer Maßnahmen bei symptomatischer Erkrankung, in Bezug auf die Prognose und die Möglichkeit der frühzeitigen Applikation einer Chemotherapie gewählt werden sollten [23].

Fazit

- Mögliche Prognosefaktoren (z. B. HAhigh) und ihre daraus ableitbaren möglichen Therapien (PEGPH20) werden in aktuellen Studien weiter evaluiert.
- PET kann in die Therapieüberwachung beim Pankreaskarzinom integriert werden.
- Der zeitnahe Beginn einer Chemotherapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom ist mit einem verbesserten Outcome assoziiert.

Zusammenfassung

Die auf dem ECC 2013 präsentierten Daten konnten erneut die positive Entwicklung der Behandlungsmöglichkeiten des Pankreaskarzinoms zeigen. Die stratifizierte Auswertung aktueller Studien kann dabei die Implementierung neuer Therapiealternativen in den klinischen Alltag lenken bzw. wichtige Hinweise zur geeigneten Patientenauswahl liefern.

Literatur

1. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-1825
2. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ et al. Gemcitabine Plus nab-Paclitaxel Is an Active Regimen in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase I/II Trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4548-4554
3. Von Hoff DD, Ervin TJ, Arena FP et al. Randomized phase III study of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). *J Clin Oncol* 2013; 31, No 4_suppl (February 1 Supplement): LBA148
4. Gillen S, Schuster T, Meyer zum Büschenfelde C et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 2010; 7: e1000267
5. Oettle H, Post S, Neuhaus P et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 267-277
6. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1073-1081
7. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic

- cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1200-1210
8. Giovannetti E, Maftouh M, Funel N et al. Comprehensive arrays for expression profiling identify key microRNA to distinguish short and long survivors among resected pancreatic cancers patients. *The European Cancer Congress 2013: #2455*
 9. Takahashi S, Kinoshita T, Konishi M et al. Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 567-574
 10. NCCN guidelines 'Pancreatic adenocarcinoma', Version 2.2012
 11. Cunningham D. Neoadjuvant therapy in estimating disease aggressiveness? . *The European Cancer Congress 2013: #174*
 12. Okusaka T, Ikari T, Isayama H et al. Efficacy and safety of Gemcitabine plus S-1 treatment in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: A pooled analysis of three randomized trials using updated individual patient data *The European Cancer Congress 2013: #2595*
 13. Fukutomi A, Uesaka K, Boku N 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, No 15_suppl (May 20 Supplement): 4008
 14. Hammel P, Huguet F, Van Laethem J-L 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, No 18_suppl (June 20 Supplement): LBA4003
 15. Mukherjee S, Hurt C, Griffiths G et al. SCALOP: Results of a randomized phase II study of induction chemotherapy followed by gemcitabine (G) or capecitabine (Cap) based chemoradiation (CRT) in locally advanced pancreatic cancer (LANPC). *J Clin Oncol* 2013; 31, No 4_suppl (February 1 Supplement): LBA146
 16. Scheithauer W, Von Hoff DD, Ramanathan RK et al. Dose delivery in a phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) vs G alone for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas *The European Cancer Congress 2013: #2586*
 17. Goldstein D, Von Hoff DD, Moore M et al. Evaluation of peripheral neuropathy in a phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) vs G alone for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas *The European Cancer Congress 2013: #2583*
 18. Okusaka T, Ueno M, Omuro Y et al. Randomized phase II study comparing S-1 plus Leucovorin (SL) versus S-1 alone in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer (APC) *The European Cancer Congress 2013: #2578*
 19. Le D, Wang Gilliam A, Picozzi V et al. Safety, efficacy, and immune analyses of a phase 2, randomized study of GVAX pancreas and CRS-207 immunotherapy in patients with metastatic pancreatic cancer *The European Cancer Congress 2013: #2590*
 20. Hingorani SR, Thaddeus J, Berdov BA et al. A phase 1b study of gemcitabine plus PEGPH20 (pegylated recombinant human hyaluronidase) in patients with stage IV previously untreated pancreatic cancer *The European Cancer Congress 2013: #2598*
 21. Meyer zum Büschenfelde C, Herrmann K, Schuster T et al. (18)F-FDG PET-guided salvage neoadjuvant radiochemotherapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the MUNICON II trial. *J Nucl Med* 2011; 52: 1189-1196
 22. Ramanathan RK, Von Hoff DD, Moore M et al. Positron emission tomography (PET) response from a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) vs G alone for patients (pts) with metastatic adenocarcinoma of the pancreas *The European Cancer Congress 2013: #2577*
 23. Teo M, Deady S, Comber H et al. Influence of time interval from histologic diagnosis to chemotherapy (CTx) on benefit of chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma *The European Cancer Congress 2013: #2454*