

CME – Pankreaskarzinom – Teil 3: Ausblick und zukünftige Entwicklung bei metastasiertem Pankreaskarzinom

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) hat weiterhin eine der schlechtesten Prognosen aller soliden Tumoren und ist durch eine ausgesprochen hohe Therapieresistenz gekennzeichnet. Trotz eines zunehmend verbesserten biologischen Verständnisses dieser Tumoren und wichtiger Einflussfaktoren der intrinsischen und akquirierten Therapieresistenz sind die Ergebnisse praktisch aller bisherigen Studien zu zielgerichteten Therapien wie auch zu Immuntherapien bisher enttäuschend. Allerdings konnte durch den Einsatz umfassender molekularer Analysen ein heute sehr viel detaillierteres Bild der Tumorbiologie des PDAC gewonnen werden, sodass zahlreiche neue rationale Therapiestrategien sowohl in molekular definierten Subtypen als auch v.a. im Bereich der zusätzlichen Modulation des Tumorstromas und Immunsystems verfolgt werden. In diesem Kapitel werden ausgewählte aktuelle und vielversprechende zukünftige Therapiestrategien diskutiert.

Zum Artikel [„CME – Pankreaskarzinom – Teil 3: Ausblick und zukünftige Entwicklung bei metastasiertem Pankreaskarzinom“](#) ist auch ein **CME-Test verfügbar**.

[Hier kommen Sie direkt zur Teilnahme](#) (verfügbar bis zum 23.02.2021)

Lesen Sie dazu noch folgende Artikel: [„CME – Pankreaskarzinom – Teil 1: Molekularpathologie und Genetik des metastasierten Pankreaskarzinoms“](#) und [„CME – Pankreaskarzinom – Teil 2: Sequenztherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms“](#)

Molekulare Signalwege und zielgerichtete Therapien

RAS-abhängige Signalwege

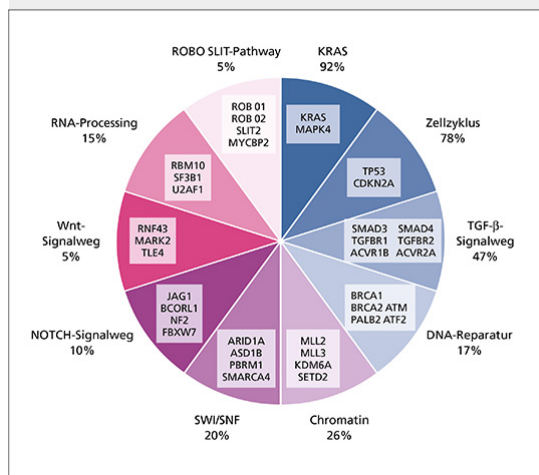
In den letzten Jahren wurden detaillierte Genomuntersuchungen mittels Exom-Sequenzierung durchgeführt, wodurch eine sehr genaue Charakterisierung der Genveränderungen im PDAC erfolgen konnte (exemplarisch (1)). In diesen durch verschiedene Konsortien durchgeführten Analysen an resezierten Pankreaskarzinomen zeigten sich hierbei sehr ähnliche Muster. Neben den in hoher Frequenz homogen vorliegenden genetischen Alterationen in den Genen KRAS, TP53, CDKN2A und SMAD4 zeigt sich gleichzeitig eine enorme inter-individuelle genomische Heterogenität bezüglich weiterer Genveränderungen. So wurden in einer Studie im Mittel 50-60 somatische Mutationen pro Tumor beschrieben, welche in 12 molekulare Schlüsselsignalwege eingruppiert werden können (Abb. 1).

Die mit über 90% für diese Erkrankung charakteristische onkogene Mutation im KRAS-Gen ist bisher nicht direkt therapeutisch angreifbar, da mutiertes KRAS bisher bis auf die im

Pankreaskarzinom eher seltene G12C-Variante aufgrund der chemischen/sterischen Eigenschaften nicht selektiv inhibierbar (drugable) ist. Für die KRASG12C-Mutation konnte kürzlich ein Inhibitor entwickelt werden, der aktuell in einer Phase-I/II-Studie getestet wird (NCT03600883; auch in Deutschland rekrutierend).

Aktuelle Strategien, um andere KRAS-Mutationsvarianten zu inhibieren, basieren u.a. auf der Entwicklung von siRNAs, die z.B. im Rahmen einer Phase-II-Studie (siG12D) in Kombination mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel untersucht werden (NCT01676259).

Abb. 1: Molekulare Schlüsselsignalwege und Mutationen beim PDAC (mod. nach (2)).



Zahlreiche Ansätze in den letzten Jahren fokussierten auf der zielgerichteten Inhibition von RAS-abhängigen Signalwegen wie dem PI3K/AKT- und MAPK-Signalweg. Zusammengefasst lässt sich sagen, dass praktisch alle bisherigen Studien zur Inhibition von RAS-abhängigen Signalwegen sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Chemotherapeutika bisher enttäuschend verlaufen sind. Ein Problem ist hierbei möglicherweise die fehlende Selektion von Subgruppen in den Studien sowie die schnelle Entwicklung von Resistenzmechanismen, die allerdings aufgrund fehlender Untersuchungsmaterialien und wenig prädiktiver Modelle kaum untersucht ist. Obwohl der epidermale Wachstumsfaktor (EGFR) im Pankreaskarzinom häufig überexprimiert ist (ca. 80%), sind keine klinisch relevanten oder höherfrequenten Mutationen beschrieben, und eine Inhibition mit dem small molecule-Inhibitor Erlotinib zeigte in Kombination mit Gemcitabin einen nur marginalen Therapieeffekt, sodass sich diese Therapiestrategie klinisch nicht durchgesetzt hat (3). Ähnlich gibt es bisher keine überzeugenden Signale für eine Therapie mit gegen HER2 gerichteten Antikörpern.

Inwieweit Tumoren mit einem KRAS-Wildtyp-Status (KRAS-wt) auf diese Therapiestrategien ansprechen, ist prospektiv bisher nicht geklärt. Eine 2018 publizierte Studie mit insgesamt 17 KRAS-wt-Patienten konnte mittels Ganzgenom-Sequenzierung eine erhöhte Rate von Fusionen im NRG1-Gen identifizieren, die in 2 gezeigten Fällen auf eine Therapie mit dem Inhibitor der ErbB-Rezeptortyrosinkinasen Afatinib oder der Kombination aus Erlotinib/Pertuzumab, welche EGFR (Erlotinib) bzw. HER2 (Pertuzumab) hemmen, ansprachen (4). Diese Ergebnisse sollen nun im Rahmen einer prospektiven Studie ausgehend vom Deutschen Krebskonsortium (DKTK), die

derzeit multizentrisch in Deutschland in Planung ist (NCT PMO-1604 Studie), in Tumoren mit NRG1-Rearrangement validiert werden. In einer internationalen Phase-I/II-Studie befindet sich ein bispezifischer Antikörper gegen HER2/HER3 (Zenocutuzumab) bei Tumoren mit NRG1-Fusionen in klinischer Erprobung (NCT02912949).

Insgesamt hat sich aufgrund des Fehlens größerer Subgruppen mit onkogenen Mutationen neben KRAS, der zahlreichen negativen Studienergebnisse sowie der zunehmenden Erkenntnis über verschiedene molekulare Subgruppen und die wichtige Rolle des Tumorstromas die klinische Studienaktivität in diesem Bereich zuletzt eher verringert.

Neben dem RAS/MAPK/PI3K-Signalweg werden allerdings weitere der in Abbildung 1 beschriebenen Schlüsselsignalwege verfolgt. Neben dem Notch-Signalweg, für den in Phase-II-Studien leider keine positiven Ergebnisse für die Inhibition von NOTCH2/3 (5) oder den Liganden DLL4 (6) beobachtet werden konnten, sind aktuell u.a. der JAK/STAT- und der WNT-Signalweg im Fokus.

JAK/STAT-Signalweg

Der JAK/STAT (janus kinase signal transducer and activator of transcription)-Signalweg ist im Pankreaskarzinom häufig aktiviert. Präklinisch ist eine Rolle in der Resistenzentwicklung und Kontrolle des Mikromilieus (tumor microenvironment) beschrieben. Nach vielversprechenden Resultaten der Phase-II-Studie RECAP, in der der JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib in Kombination mit Capecitabin in der Zweitlinie bei Patienten mit erhöhten inflammatorischen Parametern (u.a. CRP, Glasgow-Score) untersucht wurde, wurden 2 nachfolgende Phase-III-Studien aufgrund niedriger Effektivität in der Interimsanalyse abgebrochen. Trotzdem bleibt dieser Signalweg von erhöhtem Interesse und wird derzeit in mehreren Studien untersucht (NCT03382340; NCT02983578). Über einen weiteren interessanten Inhibitor des STAT3- und Wnt-Signalwegs, Napabucasin, wurde erstmals 2017 berichtet. In der Phase-I-Studie in Kombination mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel zeigten sich bei knapp der Hälfte der 59 Patienten vielversprechende Ansprechraten. Die zugehörige Phase-III-Studie (CanStem111P-Studie; NCT02993731) mit über 1.000 geplanten Patienten wurde allerdings nach einer Interimsanalyse vorzeitig beendet.

DNA damage response

Neben den beschriebenen Signalwegen ist das PDAC durch eine erhöhte Rate an Mutationen in Genen gekennzeichnet, die in DNA-Reparaturmechanismen eine Rolle spielen. Unter der DNA damage response (DDR) versteht man zelluläre Reparaturvorgänge, die nach einem DNA-Schaden aktiviert werden. Zahlreiche Gene sind an der DDR beteiligt, wie z.B. als prominenter Vertreter die breast related cancer antigens 1 und 2 (BRCA1/2) und der partner and localizer of BRCA2 (PALB2). Das PDAC gehört neben dem Mammakarzinom und dem Ovarialkarzinom zu den Tumoren mit der höchsten Mutationsrate in diesen Genen. In Analogie zu anderen Tumorerkrankungen scheinen Defekte in der DDR mit einer gesteigerten Sensitivität hinsichtlich einer Platin-basierten Chemotherapie assoziiert zu sein (7). Ungefähr 10-15% der Pankreaskarzinom-Patienten weisen eine Keimbahnmutation in Genen der DDR auf, die mit

einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergeht. Die häufigsten Keimbahnmutationen findet man in BRCA1/2 (ca. 5-8%) und in den ATM/ATR (Ataxia telangiectasia mutated/Ataxia telangiectasia and Rad3-related protein)-Genen. Weitere Mutationen mit einem BRCA-ähnlichen Phänotyp sind beschrieben, allerdings ist die DDR ein komplexer Vorgang, und es ist bis dato unklar, mit Hilfe welcher Tests eine therapierelevante Suszeptibilität am besten identifizierbar ist.

Funktionell ist BRCA1/2 in die homologe Rekombination und Doppelstrangbrüche der DNA involviert und kann diese Funktionen nach Mutation nicht ausüben, wobei es eine Vielzahl unterschiedlicher Mutationen gibt. Platin-basierte Therapeutika, welche Doppelstrangbrüche der DNA verursachen, sind daher besonders effektiv, und es konnte in mehreren Studien eine Keimbahnmutation in BRCA1/2 als prädiktiver Biomarker für eine Platin-haltige Therapie beschrieben werden. In Anlehnung an das Konzept einer synthetischen Letalität stellen Inhibitoren der Poly(ADP-ribose)-Polymerase 1 (PARP) eine interessante Therapiestrategie dar, da sie die Reparatur von Einzelstrangbrüchen blockieren und somit Doppelstrangbrüche induzieren, was bei mutiertem BRCA-Status nicht kompensiert werden kann. In mehreren Studien wurden PARP-Inhibitoren im Pankreaskarzinom untersucht. Für den PARP-Inhibitor Rucaparib konnte eine Responserate von 11% und eine disease control rate (DCR; Stabilisierung der Erkrankung für mind. 12 Wochen) von 32% beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom beschrieben werden (8). Des Weiteren wurden Olaparib (NCT02784195) und Veliparib (NCT01585805) sowohl als Einzelsubstanzen als auch in Kombination z.B. mit Gemcitabin/Cisplatin untersucht. Die ersten Ergebnisse bei Patienten mit Keimbahnmutation in BRCA1/2 zeigen gemischte Effekte in Abhängigkeit von der Therapielinie, dem gewählten PARP-Inhibitor und ob dieser mit einer Chemotherapie kombiniert wurde (9, 10). Allerdings lassen diese ersten prospektiven Studien an kleinen Patientenkollektiven und in einem frühen Phase-I/II-Stadium noch keine soliden Rückschlüsse oder Empfehlungen zu.

In der konzeptionell interessanten POLO-Studie wurde eine PARP-Inhibitor-Erhaltungstherapie nach initialer Platin-haltiger Therapie untersucht. Patienten mit nachgewiesener BRCA1/2-Keimbahnmutation wurden hier randomisiert einer PARP-Inhibitor-Therapie mit Olaparib vs. Placebo nach mind. 16-wöchiger Platin-basierter Induktionstherapie zugeordnet. Gegenüber der Placebo-Gruppe konnte eine mehr als doppelt so hohe PFS-Rate nach 2 Jahren erzielt werden (22 vs. 10%). Das mediane OS lag in der Verum-Gruppe bei 18,9 Monaten, in der Placebo-Gruppe bei 18,1 Monaten. Ein Grund für das ähnliche OS könnte ein Wechsel der Therapiegruppe nach Progress unter Placebo-Therapie sein. So wurden u.a. 15% der Patienten nach Progression unter Placebo mit PARP-Inhibitoren behandelt (11).

Zusammengefasst sind die bisher vorliegenden und zumeist retrospektiven Daten und die bisherigen prospektiven Studienergebnisse sehr vielversprechend bezüglich der sog. „BRCAness“ als potenziellem prognostischen und v.a. prädiktiven Biomarker für eine Platin-basierte oder PARP-Inhibitor-Therapie. Bisher nicht geklärt sind allerdings wichtige Fragen bezüglich der Zielpopulation und damit der Identifizierung einer BRCAness wie

- welche Gene und welche spezifischen Mutationen im PDAC relevant sind
- inwieweit Unterschiede zwischen Keimbahn vs. „nur“ einer Tumormutation relevant sind und ob ein loss of heterozygosity des Wildtyp-Allels vorliegt
- ob ein einzelner Mutationsnachweis oder eine Signatur mit Nachweis multipler typischer Defekte im Genom den letztlich definierenden und geeigneten Biomarker darstellt

- inwieweit die unterschiedliche Wirksamkeit und pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische Eigenschaften der inzwischen multiplen verfügbaren PARP-Inhibitoren relevant für den Therapieerfolg sind.

Ungeachtet dieser Fragen scheint hier eine klinisch relevante Patienten-Subgruppe vorhanden, die von einer im weiteren Sinn zielgerichteten Therapie profitieren könnte.

Molekulare Subtypen

Durch die oben beschriebenen umfassenden molekularen Analysen konnten in den letzten Jahren neue und klinisch relevante Einsichten hinsichtlich Subtypen der Erkrankung gewonnen werden. Nicht überraschend handelt es sich beim PDAC um eine heterogene Erkrankung, bei der durch Untersuchungen des Transkriptoms, nicht jedoch durch spezifische Genmutationen verschiedene Subtypen beschreibbar sind. Derzeit ist, bedingt durch die Analyse in verschiedenen Arbeiten, die Nomenklatur nicht einheitlich, als „große“ Gruppen lassen sich aber bisher klassische PDAC (beschrieben als „classical“ oder „pancreatic progenitor“) von solchen mit einer sog. „quasimesenchymalen“, squamösen oder basal-like-Differenzierung unterscheiden. Diese Subtypen zeigen eine unterschiedliche Prognose (12-14), die insgesamt günstiger für den klassischen Subtyp ist, und liefern Hinweise auf eine unterschiedliche Chemosensitivität (15). Diese Vermutung wird durch die prospektive COMPASS-Studie untermauert, die für den basal-like-Subtyp ein deutlich schlechteres Ansprechen auf eine intensive Erstlinientherapie nach dem FOLFIRINOX-Protokoll gezeigt hat (16). Da die Einteilung derzeit noch komplex ist und eine sehr gute Gewebequalität sowie aufwendige Gewebsdiagnostik voraussetzt, wird sie in den meisten derzeitigen Studien noch kaum berücksichtigt. Derzeit wird jedoch verstärkt an robusten und klinisch einsetzbaren Nachweismethoden gearbeitet, die zukünftig eine Stratifizierung oder zielgerichtete Therapie eines Subtyps ermöglichen würden und somit auch die bestehenden unterschiedlichen molekularen Regulationswege dieser Subtypen adressieren könnten. Interessant wird dies auch vor dem Hintergrund, dass sich die Subtypen in ihrer Interaktion mit den Zellen des Mikromilieus wie Fibroblasten und Immunzellen zu unterscheiden scheinen.

Tumormikroenvironment und Stromamodulation

Das Tumormikroenvironment (TME) ist ein Hauptkennzeichen des Pankreaskarzinoms und beinhaltet neben vielfältigen zellulären Komponenten wie Immunzellen, Fibroblasten, Endothel- und neuronalen Zellen auch eine komplexe extrazelluläre Matrix, bestehend aus Hyaluronsäure (HA), Kollagenen, Fibronectin, Laminin und Proteoglykanen. Dieses TME, in dem die Tumorzellen häufig nur einen Bruchteil der zellulären Bestandteile ausmachen, erschwert nicht nur die Diagnostik und tieferegehende molekulare Charakterisierung, sondern stellt auch potenzielle molekulare, zelluläre und physikalische Resistenzfaktoren dar. So ist beispielsweise der erhöhte intratumorale Druck durch das häufig dichte und enge Bindegewebe eine physikalische Barriere z.B. für das Anfluten und die Verteilung von Therapeutika u.a. durch eine Gefäßkompression und die für diese Tumoren typische Hypovaskularität.

Eine interessante Strategie, um die physikalische Barriere des TME zu reduzieren, ist eine

enzymatische Verdauung von Schlüsselstrukturelementen. Unter diesem Aspekt ist eine interessante Substanz das sog. PEGPH20, ein rekombinantes pegyliertes humanes Hyaluronidase-Enzym, welches HA degradieren kann. In einer randomisierten Phase-II-Studie, die 2017 auf dem ASCO präsentiert wurde und in der PEGPH20 mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel kombiniert wurde, zeigte sich ein PFS von 6 Monaten im Vergleich zu 5,3 Monaten im Kontroll-Arm (17). Allerdings zeigte sich interessanterweise ein deutlicher Unterschied im PFS in der Subgruppe von Patienten mit hohen Gewebsspiegeln an HA (> 50% Expression in der Immunhistochemie). Die Studie war kompliziert durch ein erhöhtes Auftreten von thrombembolischen Ereignissen im experimentellen Arm, sodass im Verlauf der Studie eine prophylaktische Antikoagulation bei allen Patienten hinzugefügt wurde. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse wird die Kombination aus PEGPH20 mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel selektiv bei Patienten mit erhöhten HA-Spiegeln randomisiert in einer Phase-III-Studie untersucht. Diese Studie ist auch an mehreren deutschen Zentren aktiv. Bemerkenswert in diesem Zusammenhang sind die im Rahmen des ASCO-GI 2018 erstmals vorgestellten Daten zur Kombination aus PEGPH20 mit FOLFIRINOX in einer unselektionierten Patientenpopulation mit metastasiertem Pankreaskarzinom. Hierbei zeigte sich ein signifikant niedrigeres PFS und OS bei Patienten mit FOLFIRINOX + PEGPH20 im Vergleich zu FOLFIRINOX allein. Die Gründe hierfür sind am ehesten in einer deutlich erhöhten Toxizität und damit einhergehend niedrigeren Chemotherapiedosierung im experimentellen Arm zu suchen (18). Biomarker z.B. zur Expression von HA sind bis dato noch nicht verfügbar.

Hypoxie und metabolische Therapiestrategien

Die Hypovaskularisierung ist auch ein wichtiger Faktor für die charakteristische Hypoxie des PDAC, mittels derer das PDAC vermutlich durch den bestehenden Selektionsdruck in seiner Entwicklung seine ausgesprochen hohe Überlebensfähigkeit und Resistenz gegenüber äußeren Einflüssen erhält. Eine randomisierte Phase-III-Studie mit einem hypoxieaktivierten Prodrug (TH-302) in Kombination mit Gemcitabin bei immerhin 693 Patienten war leider nicht positiv. Aktuelle zielgerichtete Überlegungen fokussieren daher auf durch Hypoxie mitbedingte metabolische Veränderungen im Pankreaskarzinom, die derzeit viel untersucht werden. Zwei aktuelle Studien mit metabolisch aktiven Substanzen, die vielversprechende Phase-I/II-Daten gezeigt haben, werden derzeit in Phase-III-Studien weiter untersucht. In einer Phase-I-Studie wurde CPI-13 in Kombination mit modifiziertem FOLFIRINOX bei 59 Patienten untersucht. CPI-613 hemmt 2 Enzyme, die im veränderten Energiestoffwechsel von Tumorzellen eine wichtige Rolle haben: die Pyruvatedehydrogenase (PDH) und die α -Ketoglutarat-Dehydrogenase (KGDH). In der Phase-I-Studie zeigte sich bei 18 Patienten mit 17% CR und 44% PR ein erstaunlich gutes Ansprechen bei günstigem Nebenwirkungsprofil, sodass aktuell eine Phase-III-Studie in der Erstlinie in Kombination mit modifiziertem FOLFIRINOX vs. FOLFIRINOX bei 500 Patienten durchgeführt wird (NCT03504423). In einer weiteren Studie wird die Wirkung der Asparaginase untersucht, die ein Faktor in der Kompensation unter Glukosedeprievation ist und Bedeutung bei der Regulation der Proliferation von Tumorzellen hat. Hierbei wird enkapsulierte Asparaginase via Erythrozyten als Träger eingesetzt, wodurch höhere Wirkspiegel und eine geringere Toxizität erwartet werden. Eine randomisierte Phase-2b-Studie konnte in der Zweitlinie in Kombination mit entweder Gemcitabin oder FOLFOX eine Verbesserung des PFS und OS zeigen (19), sodass derzeit ebenfalls eine Phase-III-Studie in Planung ist.

Antistromale Therapiestrategie

Als weiterer Resistenzmechanismus ist die Metabolisierung von Therapeutika durch tumorassoziierte Fibroblasten beschrieben worden. Darüber hinaus stellt es ein hochkomplexes System der Interaktion von Tumorzellen mit ihrer Umgebung dar. Ein neuer Ansatz, um das Stroma des Pankreaskarzinoms zu beeinflussen, wird derzeit mittels eines sog. theranostischen Ansatzes verfolgt. Das theranostische Prinzip bedeutet, dass durch Einsatz eines Tracers, z.B. ein radioaktiv gekoppeltes Peptid mit spezifischer Bindung an ein Tumorantigen, zunächst die individuelle Tumor-expression durch ein vorgeschaltetes diagnostisches PET-CT beurteilt wird. Patienten, die eine erhöhte intratumorale Aktivität zeigen, erhalten anschließend einen therapeutischen Tracer mit stärkerer Radioaktivität für eine peptid-vermittelte Radiorezeptortherapie (PRRT). Die PRRT wird beispielsweise erfolgreich bei neuroendokrinen Tumoren angewendet. Zur gezielten Therapie des Tumorstromas im Pankreaskarzinom, aber auch bei anderen Tumorentitäten, wurde ein Inhibitor gegen das Fibroblasten-Aktivierungs-Protein (FAP) generiert, welches von tumorassoziierten Fibroblasten im Stroma exprimiert wird. Dieser FAPI genannte Inhibitor wurde mit dem Chelator DOTA gekoppelt, sodass ein theranostischer Tracer mit günstigen pharmakogenetischen Eigenschaften generiert wurde. In ersten Studien zeigte sich eine vielversprechende Anreicherung dieses Tracers in Tumor und Metastasen von Pankreaskarzinom-Patienten, sodass derzeit die weitere Entwicklung hin zu einem therapeutisch einsetzbaren Tracer in weiterführenden Studien geplant ist. Neben diesen Beispielen sind weitere Zielmoleküle des TME der TGF- β -Signalweg als auch das Protein focal adhesion kinase (FAK). Obwohl zahlreiche präklinische Daten die Stromamodulation als vielversprechende therapeutische Option unterstützen, könnte ein Targeting des TME nicht nur universell günstig sein. Einige präklinische Studien legen nahe, dass das Stroma auch eine protektive Rolle in der Tumorprogression und Therapieresistenz spielen könnte. Insofern wird die Charakterisierung von Biomarkern wichtig sein, z.B. mittels der oben genannten In-vivo-Bildgebung, um geeignete Patientenpopulationen zu identifizieren.

Immuntherapie

Neben den multiplen Signalen, die durch andere Zelltypen und die extrazelluläre Matrix vermittelt werden, trägt das sich bereits früh in der Karzinogenese entwickelnde TME maßgeblich zum hochimmunsuppressiven Phänotyp der meisten Pankreaskarzinome bei. Über die letzten Jahre hat sich ein Paradigmenwechsel in dem Verständnis der Rolle des Immunsystems und in der Therapie zahlreicher Tumorentitäten ergeben. So werden therapeutische Strategien sehr erfolgreich eingesetzt, die als Zielstruktur Immunzellen und immunregulatorische Signalwege anstelle von Tumorzellen zum Ziel haben und so eine Erhöhung der antitumoralen Immunität erzeugen. In einer Untersuchung von Patienten mit einem ungewöhnlich langen Überleben konnte nachgewiesen werden, dass diese Patienten eine außergewöhnlich gute Immunantwort gegen die Erkrankung ausbildeten, die u.a. von der Qualität der Neo-Antigene abhängig war (20). Ein Schlüsselfaktor, warum und wie Tumorzellen überleben und wachsen, ist, dass sie eine Immunantwort unterdrücken können – entweder direkt oder mit Hilfe anderer Zellen des TME. Diese Eigenschaft stellt eines der Hauptmerkmale von Tumoren dar (21). Tatsächlich ist das

Immunsystem in der Lage, Tumorzellen zu erkennen und zu eliminieren. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Qualität der Immunantwort eine prognostische Bedeutung im Pankreaskarzinom hat, was nahelegt, dass eine therapeutische Interrogation einen klinischen Nutzen haben könnte (20, 22). Während immunbasierte Therapiestrategien bei einigen Tumorentitäten wie dem malignen Melanom und dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) bereits in den Therapiealltag eingezogen sind, gibt es beim Pan-kreaskarzinom bisher keine positiven randomisierten immuntherapeutischen Studien. Diese bisher enttäuschende Situation, welche Vakzinierungen, Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapien und diverse sonstige immuntherapeutische Ansätze beinhaltet, hat verschiedene Ursachen.

Zunächst ist der sog. tumor mutational burden (TMB) im PDAC im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen wie beispielsweise dem Melanom und dem NSCLC niedrig (23). Obwohl TMB derzeit als Prädiktor für eine erfolgreiche immunbasierte Therapie bei Entitäten mit generell höheren Ansprechraten diskutiert wird, gibt es beim PDAC praktisch kein Ansprechen auf eine Monotherapie mit Antikörpern gegen PD-1 (24). Diese Beobachtung lässt vermuten, dass weitere Faktoren wie die Regulation der T-Zell-Aktivierung und Aufrechterhaltung der T-Zell-Antwort z.B. durch regulierende Immunsubpopulationen wie Makrophagen und dendritische Zellen oder auch die Qualität von Neo-Antigenen eine wichtige Rolle spielen könnten. So konnte in einer Arbeit gezeigt werden, dass im PDAC durchaus zahlreiche Mutationen vorliegen und somit nicht die Quantität, sondern die Qualität von Neo-Antigenen, d.h. die Fähigkeit, eine anhaltende Immunogenität zu erzeugen, einen zentralen Faktor für das krankheitsspezifische Überleben beim Pankreaskarzinom darstellt (20).

Um eine relevante T-Zell-Aktivierung zu induzieren und zu stimulieren, bedarf es somit weiterer Einflussfaktoren, welche im TME zu finden sind. Eine zentrale Rolle hierbei könnten tumorassoziierte Makrophagen (TAM) und sog. myeloid-derived suppressor cells (MDSC) spielen. Diese Immunsubpopulationen sind u.a. zentral an der Regulation der T-Zell-Infiltration und vor allem der T-Zell-Aktivierung beteiligt. Somit konzentrieren sich zahlreiche derzeitige Ansätze auf Kombinationen einer verstärkten T-Zell-Antwort durch Inhibition der Immun-Checkpoint-Rezeptoren wie PD-1, PD-L1, CTLA-4 oder LAG3 in Kombination mit einer zielgerichteten Therapie gegen TAM und MDSC. TAM sind eine heterogene Population myeloider Zellen, welche im TME differenzieren und abhängig von lokalen Faktoren eine anti- oder protumorale Rolle spielen. Sie sind sowohl in die Antigenpräsentation als auch in die lymphozytäre Infiltration und Funktion involviert. Bei Pankreaskarzinom-Patienten korrelierte eine erhöhte Zahl von TAM mit einem signifikant niedrigeren Überleben. Man unterscheidet hierbei protumorale Makrophagen mit einer sog. M2-Polarisierung von antitumoralen Makrophagen (M1-Subtyp). Da M2-Makrophagen insbesondere eng mit immunsuppressorisch aktiven regulatorischen T-Zellen (Treg) interagieren, fokussieren derzeit zahlreiche Ansätze auf sog. Makrophagen-Repolarisierungsstrategien (M2 → M1) und auf die Suppression von Tregs. Beispiele hierfür sind der toll-like-Rezeptor 7 (TLR7), der die Differenzierung von Makrophagen zu einem M1-Phänotyp unterstützt. Klinische Studien mit TLR7-Agonisten befinden sich daher in klinischer Prüfung, allerdings ist TLR7 auf vielen Zelltypen präsent, sodass dieser Ansatz komplex ist. Eine weitere Zielstruktur auf Makrophagen stellt das Zytokin CSF-1 dar, welches die Differenzierung, Proliferation und Funktion von Makrophagen reguliert. Zielgerichtete Therapien gegen CSF-1 oder den auf Makrophagen exprimierten Rezeptor CSF1R führen wie auch die Aktivierung des kostimulatorischen Moleküls CD40 auf Antigenpräsentierenden Zellen zu einer Verstärkung der M1-Antwort und damit der antitumoralen Immunität. Aktuell untersuchen daher zahlreiche Studien die Kombination dieser

Molekülklassen mit einer Immun-Checkpoint-Rezeptorblockade (Übersicht in (25)). In einer ersten Phase-I-Studie zeigte die Kombination aus dem PD-1-Inhibitor Nivolumab mit dem CSF1R-Inhibitor Cabiralizumab eine 13%ige Responderate beim refraktären Pankreaskarzinom (multiple Vorbehandlungen), sodass dieser Ansatz sowohl als duale Therapie als auch in Kombination mit einer Chemotherapie in einer Phase-II-Studie derzeit weiter untersucht werden soll (GemCaN Trial, NCT03697564). Weitere Therapiestrategien umfassen die Kombination einer PD-1/PD-L1-Inhibition mit Inhibitoren von regulatorischen T-Zellen (z.B. IDO, CCR2) und regulatorischen B-Zellen (z.B. BTK-Inhibitoren) sowie die Kombination aus zytotoxischen Therapien (Chemotherapie, Strahlentherapie) mit Immun-Checkpoint-Antikörpern. Ein aufgrund der multiplen möglichen Kombinationen interessantes, da schneller zu evaluierendes Studienkonzept wird in der MORPHEUS-Studie verfolgt, in der multiple Immuntherapie-basierte Kombinationen parallel evaluiert werden.

Eine weitere präklinisch vielversprechende Therapiestrategie beinhaltet die Kombination aus Immun-Checkpoint-Modulatoren mit epigenetischen Therapien wie DNMT-, HDAC- oder BET-Inhibitoren, die immunmodulatorisch aktiv sind und neben der Expression von Neo-Antigenen eine Reversion der intrinsischen Immunsuppression hervorrufen können und somit zu einer Entkopplung der T-Zell-Aktivierung führen. Epigenetische Therapiestrategien befinden sich noch in einem frühen Stadium hinsichtlich der klinischen Evaluation im PDAC, wobei die präklinische Aktivität im PDAC in verschiedenen In-vivo-Modellen gezeigt werden konnte (26). Es bleibt abzuwarten, welche dieser zahlreichen Therapieansätze die stärksten Signale in den aktuell zahlreichen frühen Studienansätzen für größere klinische Studien zeigen werden.

Zusammengefasst hinkt die zielgerichtete oder generell nicht-chemotherapeutische Behandlung des PDAC der bei vielen anderen Tumorentitäten deutlich hinterher. Als Lichtblick führt ein vor allem durch neue Technologien der molekularen Gewebediagnostik grundlegendes und tieferes Verständnis der Pathomechanismen und Tumorbiologie zu rationalen und vielversprechenden Therapiekombinationen. Gerade die faszinierenden neuen Einblicke in die Regulation des Tumormikroenvironment und der Immunregulation haben zu einer deutlichen Steigerung der Studienaktivität in diesem Bereich geführt. Durch die verfügbaren effektiveren Chemotherapie-Kombinationen wie Gemcitabin/nab-Paclitaxel oder FOLFIRINOX sind in Kombination mit weiteren Substanzen in frühen Studien teilweise deutlich höhere Ansprechraten bis hin zu kompletten Remissionen zu sehen, die nun in größeren Studien validiert werden müssen.

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Zum Artikel [„CME - Pankreaskarzinom - Teil 3: Ausblick und zukünftige Entwicklung bei metastasiertem Pankreaskarzinom“](#) ist auch ein [CME-Test verfügbar](#).

[Hier kommen Sie direkt zur Teilnahme](#) (verfügbar bis zum 23.02.2021)

Lesen Sie dazu noch folgende Artikel: [„CME - Pankreaskarzinom - Teil 1: Molekularpathologie und Genetik des metastasierten Pankreaskarzinoms“](#) und [„CME - Pankreaskarzinom - Teil 2: Sequenztherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms“](#)

Univ.-Prof. Dr. med. Jens Siveke



Universitätsklinikum Essen
Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ)
Brückeninstitut für Experimentelle Tumorthherapie
(BIT)
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Dr. med. Timm Reißig

Timm Reißig

Image not found or type

Universitätsklinikum Essen
Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ)
Brückeninstitut für Experimentelle Tumorthherapie
(BIT)
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Tel. + 0201/7233704

ABSTRACT

R. Abbassi¹, H. Algül¹, A. Kestler², T. Seufferlein², J. Siveke³, T. Reißig³. ¹Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, ²Universitätsklinikum Ulm, ³Universitätsklinikum Essen.

Pancreatic carcinoma has an infaust prognosis despite many advances. Only 20% of cases can be operated, mainly because of the frequent metastasis. Due to the poor chemo and radiation sensitivity of the tumor cells, conservative therapy also has only a low chance of success. In recent years, however, effective first-line combination chemotherapies such as FOLFIRINOX or Gemcitabine + nab-paclitaxel have been introduced. Since 2016, 5-FU + nanoliposomal irinotecan has also been available as a second-line for the first time. Overall, pancreatic carcinoma nevertheless has one of the worst prognoses among solid tumors. The results of almost all studies on targeted therapies and immune therapies are disappointing. However, comprehensive molecular analyses have provided a very detailed picture of the tumor biology of pancreatic carcinoma which opens up potential new treatment options.

Keywords: *Pancreatic carcinoma, infaust prognosis, solid tumors, second-line, molecular analysis*