

24. Februar 2020

---

## CME – Pankreaskarzinom – Teil 2: Sequenztherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms

Die Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms hat sich in den letzten Jahren durch die Einführung effektiver Kombinationschemotherapien deutlich gewandelt. Während bis vor kurzem dieser Tumor als weitgehend chemotherapierefraktär galt und lediglich Gemci in als Monotherapie einen großen Stellenwert hatte, stehen mittlerweile unterschiedliche, deutlich effektivere Kombinationschemotherapien für die Erstlinientherapie zur Verfügung, nämlich FOLFIRINOX bzw. Gemcitabin + nab-Paclitaxel. Zudem etabliert sich mehr und mehr auch eine Zweitlinientherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom bei Progress unter der Erstlinientherapie. Erstmals erhielt im Jahr 2016 ein Therapieregime, 5-FU in Kombination mit nanoliposomalem Irinotecan, von der EMA eine Zulassung für die Zweitlinientherapie beim Pankreaskarzinom. Damit haben sich auch beim Pankreaskarzinom Sequenzen in der medikamentösen Therapie etabliert.

Zum Artikel [„CME – Pankreaskarzinom – Teil 2: Sequenztherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms“](#) 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 3: Ausblick und zukünftige Entwicklung bei metastasiertem Pankreaskarzinom“](#)

### Erstlinientherapie

Lange Zeit war Gemcitabin beim fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinom der Therapiestandard. Die Daten der PRODIGE-11-Studie widerlegten die langjährige Vermutung, dass das metastasierte Pankreaskarzinom eine im Wesentlichen chemotherapierefraktäre Tumorerkrankung sei. Mit dem FOLFIRINOX-Protokoll konnte erstmals eine signifikante Verbesserung von medianem progressionsfreien (mPFS) und Gesamtüberleben (mOS) im Vergleich zu Gemcitabin als Monotherapie erzielt werden (mPFS FOLFIRINOX vs. Gemcitabin: 6,4 vs. 3,3 Monate, HR=0,47; mOS FOLFIRINOX vs. Gemcitabin: 11,1 vs. 6,8 Monate, HR=0,57).

Auch die Ansprechrates wurde durch FOLFIRINOX signifikant verbessert (31,6% vs. 9,4% partielle Remissionen, PR) (Tab. 1) (3). Allerdings ist dieses Protokoll signifikant toxischer als Gemcitabin. Insbesondere CTC-Grad-3- oder -4-Hämatotoxizität, Diarrhoe, Polyneuropathie und Transaminasenerhöhung spielen hier eine Rolle (Tab. 2). Febrile Neutropenie wurde in der PRODIGE-Studie bei 5,4% der Patienten beobachtet. 42,5% der Patienten im FOLFIRINOX-Arm erhielten daher eine Behandlung mit Wachstumsfaktoren, im Gemcitabin-Arm waren es lediglich

5,3% (3). Die Toxizität des FOLFIRINOX-Protokolls führt dazu, dass das Protokoll mittlerweile häufig in modifizierter Form eingesetzt wird. So wird z.B. der 5-FU-Bolus weggelassen oder es werden die Irinotecan- und/oder Oxaliplatin-Dosis reduziert. Ob und inwieweit dies die Wirkung des Protokolls negativ beeinflusst, ist prospektiv nur wenig untersucht. Eine chinesische Studie berichtete bei 40 Patienten ein ähnliches mOS und mPFS wie in der PRODIGE-11-Studie, wenn der Bolus weggelassen wird und die Oxaliplatin- und Irinotecan-Dosis auf 85% bzw. 75% reduziert waren (15). Die kürzlich gezeigten Daten zum Einsatz eines modifizierten FOLFIRINOX-Protokolls (kein Bolus, Irinotecan auf 150 mg/m<sup>2</sup> reduziert) in der adjuvanten Therapie beim Pankreaskarzinom lassen ebenfalls vermuten, dass dies ohne wesentlichen Wirkungsverlust möglich ist (4).

Tab. 1: Effektivität unterschiedlicher Therapieprotokolle für die Erstlinientherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom.  
*mOS=medianes Gesamtüberleben, mPFS=medianes progressionsfreies Überleben*

	PRODIGE 4/ACCORD 11 [3]		MPACT [9]	
	FOLFIRINOX	Gemcitabin	Gemcitabin + nab-Paclitaxel	Gemcitabin
mOS (Monate)	11,1	6,8	8,7	6,6
mPFS (Monate)	6,4	3,3	5,5	3,7
PR/Ansprechrte (%)	31,6 (PR)	9,4 (PR)	23	7
1-Jahres-Überleben (%)	48,4	20,6	35	22

Tab. 2: Nebenwirkungen (CTC-Grad 3/4) unterschiedlicher Erstlinien-Protokolle beim metastasierten Pankreaskarzinom.  
*CTC=Common Toxicity Criteria, n.b.=nicht berichtet*

	PRODIGE 4/ACCORD 11 [3]		MPACT [9]	
	FOLFIRINOX	Gemcitabin	Gemcitabin + nab-Paclitaxel	Gemcitabin
Neutropenie	45,7%	21%	38%	27%
Thrombopenie	9,1%	3,6%	13%	9,1%
Febrile Neutropenie	5,4%	1,2%	3%	1%
Diarrhoe	12,7%	1,8%	6%	1%
Sensible Polyneuropathie	9%	0%	17%	1%
Fatigue	23,6%	17,8%	17%	7%
Transaminasen-erhöhung	7,3%	20,8%	n.b.	n.b.

Trotz höherer Toxizität wirkt sich die Therapie mit FOLFIRINOX günstig auf die Lebensqualität der Patienten aus. So kommt es z.B. zum Zeitpunkt 6 Monate nach Therapiebeginn bei 66% der Patienten in der Gemcitabin-Gruppe, aber nur bei 31% in der FOLFIRINOX-Gruppe zu einer definitiven Abnahme der Scores für Global Health Status und Lebensqualität (3). Bemerkenswert ist, dass in die Studie nur Patienten unter 70 Jahren mit einem ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Performance-Status von 0-1, normalem weißen Blutbild, normalen Thrombozytenwerten und einem Bilirubinwert vom < 1,5-fachen des oberen Normwertes und normaler Nierenfunktion eingeschlossen wurden (3).

Die zweite Kombinationschemotherapie, die eine signifikante Verbesserung von PFS und OS im Vergleich zu Gemcitabin alleine zeigt, ist die Chemotherapiedoublette aus Gemcitabin + nab-

Paclitaxel.

Die Kombination wurde in einer multinationalen Phase-III-Studie (MPACT) untersucht (12). Die Studie schloss – im Gegensatz zur PRODIGE-11-Studie – auch ältere Patienten (> 65 Jahre) und Patienten mit einem KPS (Karnofsky-Index) von 70-80% ein. Der Bilirubinwert musste allerdings normal sein. Ob dieses Protokoll auch für Patienten mit erhöhtem Bilirubin geeignet ist, werden künftige Studien zeigen. Das mPFS lag für Gemcitabin alleine bei 3,7 Monaten, für die Kombination bei 5,5 Monaten (HR=0,69), das mOS bei 6,6 Monaten für Gemcitabin und bei 8,7 Monaten für die Kombination (HR=0,72) (9). Nab-Paclitaxel ist eine Formulierung, bei der Paclitaxel an nanoliposomales Albumin gebunden wird. Dies führt zu einer besseren Verträglichkeit von Paclitaxel, aber auch zu einer zumindest theoretisch besseren „delivery“ der Chemotherapie an den Tumor über einen Caveolin-vermittelten, transendothelialen Transport (2). Darüber hinaus scheint nab-Paclitaxel die Cytidineaminase zu inhibieren und kann so die Spiegel an aktivem Gemcitabin erhöhen (7). Schließlich ändert nab-Paclitaxel die Struktur des Kollagens im peritumoralen Stroma und könnte so die Penetration von Chemotherapeutika in den Tumor verbessern (6). Die Kombination aus Gemcitabin + nab-Paclitaxel verbessert das Tumoransprechen signifikant (ORR der Kombination 23%, Gemcitabin alleine 7%, RRR 3,19; Tab. 1). Die Kombination von Gemcitabin mit nab-Paclitaxel ist ebenfalls toxischer als die Monotherapie (Tab. 2) (12). Es traten im Kombinationsarm mehr Nebenwirkungen Grad 3 nach CTC-AE auf, v.a. bei den Parametern Neutropenie, Leukopenie, Fatigue, Polyneuropathie und Diarrhoe. Der Einsatz von Wachstumsfaktoren war bei etwa 26% der Patienten im Kombinationsarm und 15% der Patienten im Gemcitabin-Arm erforderlich. Bei schlechterem KPS nahmen die Nebenwirkungen jedoch nicht signifikant zu (9).

## **Optionen in der Zweitlinie**

Etwa ein Drittel der Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom (in Studien 16%-57%) können eine Zweitlinientherapie erhalten (1). Daten aus Studien zu dieser Indikation werden allerdings meist an einem prognostisch günstigen Patientenkollektiv durchgeführt, was bei der Interpretation der Daten zu beachten ist. Zu der Gruppe der Zweitlinientherapie-Patienten zählen auch Patienten, bei denen es in relativ kurzer Zeit nach Abschluss einer adjuvanten Chemotherapie, d.h. innerhalb von 6 Monaten, zum Auftreten von Metastasen kam. In diesem Fall geht man davon aus, dass die Tumorzellen refraktär gegen die eingesetzte adjuvante Chemotherapie waren. In der Zweitlinie wurden zahlreiche Substanzen untersucht, u.a. 5-FU, Gemcitabin, Docetaxel, nab-Paclitaxel, Cisplatin, Oxaliplatin, Irinotecan, nanoliposomales Irinotecan und Kombinationen aus diesen Substanzen (18). In Studien unterschiedlicher Patientenzahl und Qualität wird ein PFS von etwa 1,5-5,1 Monaten und ein medianes OS von 3,3-9,9 Monaten beschrieben (18). Dabei zeigt sich in systematischen Reviews ein Überlebensvorteil für die systemische Therapie im Vergleich zu rein supportiver Therapie (mOS 6 Monate vs. 2,8 Monate) (19). Gemcitabin hat einen Stellenwert in der Zweitlinientherapie, wenn in der Erstlinientherapie eine nicht-Gemcitabin-haltige Chemotherapie eingesetzt wurde. Eine Studie berichtete für dieses Konzept ein mPFS von 3,4 Monaten (5). In der Studie von Conroy wurde Gemcitabin bei Progress unter FOLFIRINOX eingesetzt. Das mOS lag hier bei 4,4 Monaten unter einer Gemcitabin-Zweitlinientherapie (3).

Die Frage, ob die Kombination aus Gemcitabin + nab-Paclitaxel ein effektives und sicheres Protokoll in der Zweitlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms ist, wurde bislang nicht in randomisierten, prospektiven Studien untersucht. Es liegt lediglich eine nicht randomisierte Kohortenstudie vor. In diese Analyse wurden Patienten eingeschlossen, die in der Erstlinientherapie FOLFIRINOX erhalten hatten und bei denen unter dieser Therapie ein Progress aufgetreten war (95%) oder die wegen Toxizität die Therapie nicht mehr erhalten konnten (5%). Die Mehrzahl der Patienten hatten einen ECOG-PS von 1. Im Median konnten 4 Zyklen Gemcitabin und nab-Paclitaxel verabreicht werden. Die Gesamttumor-Ansprechrates betrug 17,5%, das mPFS lag bei 5,1 Monaten und das mOS bei 8,8 Monaten. Die Grad-3/4-Toxizität der Kombination in der Zweitlinie war erheblich: Bei 38% der sorgfältig ausgewählten Patienten trat eine Grad-3- oder -4-Toxizität auf, v.a. Neutropenie (12,5%), Thrombopenie (6,5%), Neurotoxizität (12,5%) und Asthenie (12,5%). Bei 67% der Patienten musste die Dosis einer oder beider Chemotherapie-Komponenten reduziert werden. Die Wirkung der Kombination aus Gemcitabin und nab-Paclitaxel war in der Zweitlinie unabhängig von der Effektivität von FOLFIRINOX in der Erstlinie (18). Auch eine Monotherapie mit nab-Paclitaxel wurde in der Zweitlinientherapie nach einer Gemcitabin-basierten Erstlinientherapie in einer einarmigen Phase-I/II-Studie an 19 Patienten untersucht. Das mPFS lag bei 1,7 Monaten, die 6-Monats-Überlebensrate bei 58% und das geschätzte mOS bei 7,3 Monaten. Eine Grad-3/4-Toxizität manifestierte sich v.a. als Neutropenie (32%), neutropenes Fieber (11%) und Anämie (11%). Angesichts des PFS erscheint die Monotherapie mit nab-Paclitaxel in dieser Kohorte nicht besonders effektiv (13).

## **Daten zur Zweitlinientherapie**

### Kombinationen mit Oxaliplatin

Die Studie CONKO-003 untersuchte ein modifiziertes 5-FU/Oxaliplatin-Kombinationsprotokoll, das sog. OFF-Schema (5-FU 200 mg/m<sup>2</sup> 30 min, 5-FU 2 g/m<sup>2</sup> 24 h, d 1, 8, 15, 22 + Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> d 8 und 22) im Vergleich zu rein supportiver Therapie (best supportive care, BSC). Der BSC-Kontroll-Arm der Studie wurde nach 46 Patienten vorzeitig beendet (17), die Studie wurde weitergeführt mit 5-FU/FS (FF) als Kontroll-Arm (16). In die Studie wurden Patienten mit einem KPS (Karnofsky performance status scale) von mind. 70% und v.a. metastasierter Erkrankung eingeschlossen. Die Vorbehandlung bestand in der Regel in Gemcitabin. Im Vergleich zu reiner BSC ergab sich ein mOS für OFF von 4,82 Monaten vs. 2,3 Monaten bei BSC alleine (HR=0,45). Im Vergleich zu OFF mit 5-FU/FS zeigte sich bei insgesamt 160 Patienten ein mOS von 5,9 Monaten für das OFF-Protokoll und 3,3 Monaten bei FF (HR=0,66). Das mPFS lag in der Zweitlinie für OFF bei 2,9 Monaten, für FF bei 2 Monaten (HR=0,68) (Tab. 3) (16). OFF war unabhängig von der Dauer der Erstlinientherapie, KPS und Metastasierungsstatus FF überlegen. Die Verträglichkeit des OFF-Protokolls war gut mit einer sehr geringen Rate an Grad-3- und -4-Toxizitäten. 4% der Patienten im OFF-Arm entwickelten eine Grad-3-Neuropathie (Tab. 4). Eine Reduktion der Oxaliplatin-Dosis auf 75% war nur in 10% der Gaben erforderlich, 9% der geplanten Oxaliplatin-Gaben wurden nicht verabreicht, 81% der Oxaliplatin-Gaben erfolgten mit normaler Dosis. Die Rate an Grad 3-Schmerzereignissen war im Vergleich zum FF-Arm unter dem OFF-Protokoll geringer. Damit scheint das OFF-Protokoll in diesem Patientenkollektiv gut verträglich zu sein.

Therapieprotokolle für die Zweitlinientherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom.

*mOS=medianes Gesamtüberleben,*

*mPFS=medianes progressionsfreies*

*Überleben, nal-Iri=nanoliposomales Irinotecan*

	CONKO-003 [16]		NAPOLI-1		PANCREOX [8]	
	5-FU	OFF	5-FU/FS	5-FU/FS + nal-Iri	mFOLFOX6	5-FU/FS
mOS (Monate)	3,3	5,9	4,2	6,2	6,1	9,9
mPFS (Monate)	2,0	2,9	1,5	3,1	3,1	2,9
Ansprechrate (%)	-	-	1	16	13,2	8,5

Tab. 4: Nebenwirkungen (CTC-Grad 3/4) der Zweitlinien-Therapieprotokolle.

*nal-Iri=nanoliposomales Irinotecan*

	CONKO-003 [16]		NAPOLI-1 [Chen 2016]		PANCREOX [8]	
	OFF	5-FU	5-FU/FS	5-FU/FS + nal-Iri	mFOLFOX	5-FU
Gesamt	-	-	-	-	63%	11%
Neutropenie	0%	0%	1%	27%	32,7%	3,8%
Thrombopenie	1%	0%	-	-	8,2%	1,9%
Febrile Neutropenie	-	-	0%	3%	4,1%	0%
Diarrhoe	1%	0%	4%	13%	2%	0%
Sensible Polyneuropathie	4%	0%	-	-	4,1%	0%
Fatigue	-	-	4%	14%	14,2%	1,9%

Die Kombination von 5-FU/FS und Oxaliplatin wurde in einer weiteren Studie in der Zweitlinie im Vergleich zu 5-FU/FS geprüft. Die PANCREOX-Studie (8) untersuchte an 108 Patienten ein modifiziertes FOLFOX6-Protokoll (LV 400 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> als Bolus d1, danach 2.400 mg/m<sup>2</sup>, Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> über 46 h alle 14 Tage) im Vergleich zu 5-FU/FS. Eingeschlossen wurden überwiegend Patienten mit ECOG-PS 1 (75%). Die meisten Patienten (75%) hatten vorher eine Gemcitabin-Monotherapie erhalten, etwa 25% in beiden Armen eine Kombinationstherapie. Das Tumoransprechen war mit 13,2% im mFOLFOX6-Arm und 8,5% im FF-Arm numerisch im mFOLFOX6-Arm besser. Das mPFS im mFOLFOX6-Arm lag bei 3,1 Monaten, im FF-Arm bei 2,9 Monaten (HR=1,00). Mit mFOLFOX6 wurde ein mOS von 6,1 Monaten in der Zweitlinie erreicht. Überraschend war das mOS von 9,9 Monaten in der Zweitlinie im Kontroll-Arm, der die 5-FU/FS-Therapie erhielt (HR=1,78) (Tab. 3). Die Gründe dafür sind unklar, da diese Überlebenszeiten nicht einmal von Kombinationstherapien wie z.B. Gemcitabin + nab-Paclitaxel in der Erstlinie erreicht werden. Die Subgruppenanalyse legt – bei kleiner Patientenzahl – nahe, dass Patienten ≤ 70 Jahre eher von FF profitieren, was im Kontext anderer Daten zu Lebensalter und Therapieintensivierung nicht erklärlich ist. Allerdings waren unter den Patienten, die jünger als 70 waren und mFOLFOX erhielten, mehr Patienten mit einem ECOG-PS von 2 (12% mFOLFOX vs. 3% FF). Im mFOLFOX-Arm traten deutlich mehr Grad-3/4-Nebenwirkungen auf (63% vs. 11%) (Tab. 4). In 10% der Fälle führte eine Nebenwirkung zum Therapieabbruch (0% im FF-Arm). Im mFOLFOX-Arm musste bei fast der Hälfte der Patienten die Oxaliplatin-Dosis reduziert werden, v.a. wegen Hämatotoxizität und Polyneuropathie. Auch die 5-FU-Dosis wurde bei 45% der Patienten im mFOLFOX-Arm reduziert, meist wegen Hämatotoxizität vs. 15% der Patienten im FF-Arm. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war in beiden Armen nicht unterschiedlich. Die Autoren beschreiben mehr Studienabbrüche wegen Krankheitsprogress im FF-Arm (75% vs. 55%), dafür mehr Studienabbrüche wegen Nebenwirkungen im mFOLFOX-Arm (20% vs. 2%). Auch Drittlinientherapien wurden erfasst. 23% der Patienten im FF-Arm, aber nur 7% der Patienten im mFOLFOX-Arm erhielten eine Drittlinientherapie, u.a. mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel, FOLFOX oder sogar FOLFIRINOX. Patienten, die mFOLFOX in der Zweitlinie erhalten hatten, wurden in der Drittlinie i.d.R. nur mit Monotherapien wie FF, Capecitabin oder Paclitaxel, also weniger aktiv, behandelt.

Insgesamt ist nach den verfügbaren Studien das mFOLFOX-Regime in der Zweitlinie deutlich toxischer als OFF bei vergleichbaren Ergebnissen im mOS.

Ob sich das in der PANCREOX-Studie überaus gute Überleben der Patienten, die mit FF behandelt wurden, allein durch die Drittlinientherapien erklären lässt und inwieweit die Toxizität von mFOLFOX und/oder Imbalancen in den Studien-Armen für die Ergebnisse eine Rolle spielen, ist unklar. Angesichts der Daten der PANCREOX-Studie würde man beim Einsatz von Oxaliplatin in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms dem OFF-Protokoll den Vorzug geben.

### Kombinationen mit nanoliposomalem Irinotecan

Eine randomisierte multizentrische und multinationale Phase-II-Studie (NAPOLI-1) untersuchte eine neue Kombinationschemotherapie, 5-FU/FS in Kombination mit nanoliposomalem Irinotecan (nal-Iri) bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom. Bei nal-Iri umgibt ein Lipidbilayer das Irinotecan und ermöglicht eine Retention des Chemotherapeutikums in der Zirkulation und im Tumor und damit zumindest in vitro eine höhere Effektivität der Substanz. In die Studie wurden insgesamt 417 Patienten eingeschlossen, wesentliche Voraussetzung war eine Gemcitabin-haltige Vortherapie (20). 56% der Patienten hatten nur eine Therapielinie vor Einschluss erhalten, immerhin 32% aber 2 oder mehr Therapielinien, darunter mehr als die Hälfte Gemcitabin-haltige Kombinationen. Ein Drittel dieser Gruppe hatte auch Platin-haltige Therapiekombinationen erhalten. Der KPS lag bei den meisten Patienten bei 80-100%. 6-10% der Patienten (je nach Arm) hatten einen KPS von 70%, bei mehr als 80% der Patienten lag der CA19-9-Wert (Carbohydrate-Antigen 19-9) über 40 U/ml. Die Patienten wurden in 3 Arme randomisiert: Sie erhielten entweder nal-Iri + 5-FU/FS (n=117), nal-Iri alleine (n=151) oder 5-FU/FS alleine (n=149).

Das Tumoransprechen lag für die Kombination aus nal-Iri/5-FU/FS bei 16%, für 5-FU/FS bei 1% ( $p < 0,0001$ ). Das mPFS lag für 5-FU/FS + nal-Iri bei 3,1 Monaten im Vergleich zu 1,5 Monaten bei 5-FU/FS (HR=0,56). Das mOS für die Kombination aus 5-FU/FS + nal-Iri lag bei 6,2 Monaten, das für 5-FU/FS bei 4,2 Monaten (HR=0,67). Das mOS für die nal-Iri-Monotherapie war mit 4,9 Monaten nicht signifikant unterschiedlich zum mOS unter 5-FU/FS (HR=0,99) (Tab. 3).

In der Subgruppen-Analyse profitierten fast alle untersuchten Gruppen von der Kombinationstherapie, insbesondere auch ältere Patienten (> 65 Jahre), Patienten mit KPS 70-80% und Patienten mit 2 oder mehr Vortherapien. Der Vorteil zeigte sich auch nach Adjustierung für Risikofaktoren wie KPS, Albumin, Zeit seit der letzten Chemotherapie, Tumorstadium bei Diagnose, Status der Lebermetastasen und basales CA19-9. Lediglich die Gruppe der Nicht-Kaukasier und Nicht-Asiaten, Patienten mit Irinotecan-Vorbehandlung und Patienten mit vorangegangener Whipple-Operation profitierten nicht von der Kombination. Allerdings waren diese Patientengruppen zahlenmäßig sehr klein und die Konfidenzintervalle dementsprechend weit. Im Vergleich zu 5-FU/FS deutlich häufigere Grad-3/4-Toxizitäten unter der Kombinationschemotherapie aus 5-FU/FS und nal-Iri waren Neutropenie (27%), Diarrhoe (13%), Erbrechen (11%) und Fatigue (14%) (Tab. 4). Bei einem Drittel der Patienten, die die Kombinationschemotherapie erhielten, war auf Grund von Toxizität eine Dosisreduktion

erforderlich, im 5-FU/FS-Arm war dies nur bei 4% der Patienten der Fall. Bei 11% der Patienten im Kombinationsarm und 7% der Patienten im 5-FU/FS-Arm wurde die Studientherapie wegen Nebenwirkungen beendet. 17% der Patienten im Kombinationsarm, aber nur 1% der Patienten im 5-FU/FS-Arm erhielten G-CSF (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) (20).

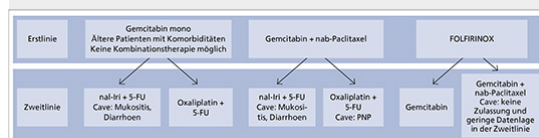
Aufgrund dieser Daten erteilten die FDA 2015 und die EMA 2016 eine Zulassung für die Kombination von 5-FU/FS mit nal-Iri für die Therapie des Gemcitabin-vorbehandelten Pankreaskarzinoms. Dieses Protokoll ist damit das erste zugelassene Chemotherapieregime für diese Indikation.

In dieser Studie wurden auch die Therapien nach Progress unter 5-FU/FS + nal-Iri dokumentiert. 31% der Pa-tienten im Kombinationsarm und 38% der Patienten im 5-FU/FS-Arm erhielten eine weitere Therapie.

### Sequenzen in der Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms

Die Verfügbarkeit mehrerer Erst- und Zweitlinientherapien macht es möglich, Sequenztherapien beim Pankreaskarzinom durchzuführen. Dabei richtet sich die Therapie in der Zweitlinie nach der/den in der Erstlinie eingesetzten Substanz(en) (Abb. 1). Die Zahl der Patienten, die eine Gemcitabin-Monotherapie erhalten, geht aufgrund der Vorteile der Kombinationstherapie kontinuierlich zurück und beschränkt sich im Wesentlichen auf ältere Patienten mit Komorbidität oder anderen Gründen, die eine Kombinationschemotherapie als nicht möglich oder verträglich erscheinen lassen. Prinzipiell kommt für diese Patientengruppe in der Zweitlinie nal-Iri + 5-FU/FS oder ein Oxaliplatin-haltiges Kombinationsprotokoll in Frage. Allerdings ist die Zahl der Patienten, die nicht in der Erstlinie, dafür aber in der Zweitlinie für eine Kombinationschemotherapie geeignet sind, wohl eher gering.

Abb. 1: Mögliche Sequenztherapien in der Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms.



Patienten, die in der Erstlinie eine Kombination aus Gemcitabin und nab-Paclitaxel erhalten haben, können in der Zweitlinie die Kombination aus nal-Iri + 5-FU/FS oder ein Oxaliplatin/5-FU/FS-haltiges Kombinationsprotokoll erhalten. Die Auswahl der Therapie sollte sich dabei u.a. an eventuell aus der Erstlinientherapie noch bestehenden Toxizitäten orientieren. Patienten, bei denen z.B. noch eine deutliche Taxan-induzierte Polyneuropathie besteht, eignen sich wahrscheinlich weniger für eine Oxaliplatin-Kombination in der Zweitlinie. Waren Patienten durch höhergradige Mukositis und Diarrhoe bereits durch die Erstlinientherapie deutlich beeinträchtigt, ist eine Therapie mit nal-Iri + 5-FU/FS für diese Gruppe wahrscheinlich weniger günstig.

Patienten, die in der ersten Linie eine Dreifach-Chemotherapie nach dem FOLFIRINOX-Protokoll erhalten haben, können in der Zweitlinie mit Gemcitabin behandelt werden. Für eine kleine

Gruppe von Patienten kann eine Kombination aus Gemcitabin und nab-Paclitaxel in Frage kommen. Diese Kombination ist allerdings für die Zweitlinientherapie nicht zugelassen, die Datenlage ist sehr spärlich und, wie oben ausgeführt, ist die Toxizität dieses Protokolls in der Zweitlinie erheblich. Eine sorgfältige Auswahl der für diese Therapie geeigneten Patienten ist daher notwendig.

## **Weitere Therapielinien**

Für Folgetherapien nach Progress unter einer Zweitlinientherapie gibt es keine durch Studien abgesicherte Evidenz. Teilweise wird auf Substanzen zurückgegriffen, die in der ersten Linie Verwendung fanden. Bei Patienten mit noch gutem ECOG-PS/KPS und Therapiewunsch kann es sinnvoll sein, molekulare Parameter des Tumors zu bestimmen. Bei einem geringen Prozentsatz der Patienten (etwa 1%) liegt im Tumor eine Mikrosatelliten-Instabilität vor. Hier ist der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab oder Nivolumab eine wirksame Therapie, die allerdings in Europa noch nicht zugelassen ist (21). Bei Vorliegen einer BRCA-Mutation im Tumor kann eine Therapie mit PARP-Inhibitoren wie z.B. Olaparib erfolgreich sein (14). Allerdings liegen Mutationen im BRCA-1- und -2-Gen nur bei einer geringen Zahl von Pankreaskarzinomen (etwa 1-4%) vor (10). Bei einem sehr geringen Prozentsatz der Pankreaskarzinome finden sich Fusionen im NRG1-Gen vor, die mit ErbB-Inhibitoren erfolgreich behandelt werden können (11).

## **Ausblick**

Durch die Verfügbarkeit von unterschiedlichen, wirksamen Substanzen hat sich die Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms deutlich verbessert und ist nun über mehrere Linien durchführbar. Allerdings folgt der Einsatz dieser Substanzen immer noch nach dem Prinzip von Versuch und Irrtum. Möglicherweise erlauben in Zukunft Ansätze wie die In-vitro-Pharmakotypisierung von Organoiden, die von Tumormaterial gewonnen wurden, das Ansprechen eines bestimmten Tumors auf eine Chemotherapie besser vorherzusagen und geben damit eine klare Rationale für den Einsatz bestimmter Therapiekonzepte in einer bestimmten Therapiesituation. Studien dazu sind gestartet.

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Zum Artikel [„CME - Pankreaskarzinom - Teil 2: Sequenztherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms“](#) 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 3: Ausblick und zukünftige Entwicklung bei metastasiertem Pankreaskarzinom“](#)



**Dr. med. Angelika Kestler**



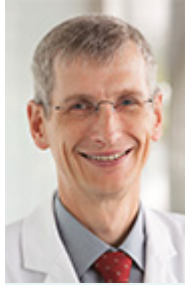
Uniklinik Ulm  
Innere Medizin I  
Albert-Einstein-Allee 23  
89081 Ulm

Tel.: 0731/500-0

E-Mail: [angelika.kestler@uniklinik-ulm.de](mailto:angelika.kestler@uniklinik-ulm.de)

**Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein**

*Ärztlicher Direktor der Klinik für Innere Medizin*



Uniklinik Ulm  
Innere Medizin I  
Albert-Einstein-Allee 23  
89081 Ulm

Tel.: 0731/500-44501

E-Mail: [thomas.seufferlein@uniklinik-ulm.de](mailto:thomas.seufferlein@uniklinik-ulm.de)

**ABSTRACT**

R. Abbassi<sup>1</sup>, H. Algül<sup>1</sup>, A. Kestler<sup>2</sup>, T. Seufferlein<sup>2</sup>, J. Sieveke<sup>3</sup>, T. Reißig<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, <sup>2</sup>Universitätsklinikum Ulm, <sup>3</sup>Universitätsklinikum 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*