

22. Mai 2018

Metastasiertes Pankreaskarzinom: Sequenztherapie mit individuell angepassten Therapieoptionen

Beim Pankreaskarzinom ist die vollständige Resektion die einzige kurative Therapieoption. Da 89-90% der Pankreaskarzinom-Patienten zur Zeit der Diagnosestellung nicht-resezierbare und/oder metastasierte Tumoren aufweisen, kommt diese Möglichkeit allerdings nur für einen kleinen Teil der Patienten in Frage. Bei einem Shire-Satellitensymposium im Rahmen des DKK gab Prof. Dr. Thomas Seufferlein, Ärztlicher Direktor der Klinik für Innere Medizin I und Sprecher des Darmzentrums, Universitätsklinik Ulm, einen Überblick über die verfügbaren Therapieoptionen und Hinweise zur individuell angepassten Sequenztherapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom.

Die Prognose für Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ist nach wie vor sehr schlecht (1). Trotzdem ist für die Patienten die Überlebensverlängerung das erste Therapieziel, wobei die Lebensqualität möglichst lange aufrechterhalten und Krankheitssymptome kontrolliert werden sollten.

Etablierte Optionen der Erstlinientherapie

In der Behandlung des Pankreaskarzinoms haben sich in der ersten Therapielinie im Wesentlichen 3 Optionen etabliert: Gemcitabin (Gem), Gem+nab-Paclitaxel sowie FOLFIRINOX (Oxaliplatin, Irinotecan, Fluorouracil (5-FU) und Leucovorin (LV)). Gem war lange Zeit alleiniger Behandlungsstandard und ist auch heute noch der Goldstandard in Kombination mit nab-Paclitaxel (nab-P). In der randomisierten, offenen Phase-III-Studie MPACT wurde das mediane Gesamtüberleben (OS) der Studienteilnehmer von 6,7 Monaten unter alleiniger Gemcitabin-Behandlung auf 8,5 Monate im Kombinationsarm verlängert (HR=0,72; $p < 0,001$) (2). 42% der Patienten im Gemcitabin-Arm sowie 38% der Patienten im Gem+nab-P-Arm erhielten eine Zweitlinientherapie.

Das Regime FOLFIRINOX, die einzige Gemcitabin-freie Chemotherapieoption in der Erstlinienbehandlung, verlängerte das mediane OS von 6,8 Monaten unter Gemcitabin auf 11,1 Monate (HR=0,57; $p < 0,001$) (3). 47% der Patienten im FOLFIRINOX-Arm und 50% der Patienten im Gemcitabin-Arm erhielten eine weitere Therapielinie.

Die Patientenselektion in der ersten Therapielinie erfolgt vornehmlich anhand des Allgemeinzustands, des Alters und der Komorbiditäten. Da FOLFIRINOX relativ toxischer ist, kommen nur fitte Patienten für diese Therapieoption in Frage. Besonders fragilen Patienten kann möglicherweise die alleinige Gemcitabin-Behandlung angeboten werden.

Wurde Gemcitabin in der adjuvanten Situation verabreicht, besteht die Möglichkeit, liposomal verkapseltes Irinotecan (nal-IRI)+5-FU/LV in der ersten Therapielinie einzusetzen.

Evidenzen und Selektionskriterien für nal-IRI post Gemcitabin-haltiger Therapie

Nahezu alle Patienten im metastasierten Setting entwickeln Resistenzen gegenüber der Erstlinientherapie und sollten dann, soweit möglich, in einer weiteren Therapielinie behandelt werden. In der zweiten Therapielinie werden diverse Optionen diskutiert, wobei nur die Kombination aus nal-IRI+5-FU/LV in dieser Situation zugelassen ist, bemerkte Seufferlein. Insgesamt hängt die Wahl der Sequenztherapie insbesondere von dem ersten applizierten Regime und den kumulativen Nebenwirkungen sowie dem Allgemeinzustand des Patienten ab.

Nach einer Gemcitabin-Monotherapie bietet sich primär die zugelassene Standardbehandlung mit nal-IRI+5-FU/LV an. Eine Behandlung mit Oxaliplatin/-5-FU/LV wäre machbar und möglicherweise könnten individuelle Patienten profitieren, so Seufferlein. Wurde in der Erstlinientherapie ein Gemcitabin-basiertes Regime verwendet (z.B. Gem+nab-P), sei nal-IRI+5-FU/LV ein akzeptables und gut durchführbares Regime. Oxaliplatin/5-FU/LV sei möglicherweise problematisch wegen des Polyneuropathie-Risikos, insbesondere bei vorbestehender Symptomatik. FOLFIRINOX sollte in der zweiten Therapielinie eher nicht eingesetzt werden, erklärte Seufferlein.

NAPOLI-1-Studie

Für die post-Gemcitabin-Therapie besteht die größte Evidenz für die zugelassene Kombination von nal-IRI+5-FU/LV. In der internationalen, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie NAPOLI-1 erhielten 417 Patienten randomisiert in 3 Studien-Armen eine Monotherapie mit nal-IRI* oder 5-FU/LV oder die Kombination von nal-IRI+5-FU/LV (4). Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt, eine signifikante OS-Verlängerung. Mit der zusätzlichen Gabe von nal-IRI zu 5-FU/LV wurde das OS signifikant von 4,2 auf 6,1 Monate verlängert (HR=0,67; p=0,012) (Abb. 1A). Das progressionsfreie Überleben (PFS) verdoppelte sich von 1,5 auf 3,1 Monate (HR=0,56; p<0,0001) (Abb. 1B). 16% der Patienten unter nal-IRI+5-FU/LV vs. 1% unter alleinigem 5-FU/LV sprachen auf die jeweilige Studienmedikation an (p<0,0001). In der finalen Auswertung der NAPOLI-1-Studie bestätigten sich die Wirksamkeitsergebnisse der Vollpublikation. Die beim ESMO 2016 präsentierten Ergebnisse zeigten, dass 9,8% der Patienten unter nal-IRI+5-FU/LV mehr als 20 Monate überlebten (5).

Abb. 1A+B: OS und PFS unter nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV in der NAPOLI-1-Studie (mod. nach (5)).

Abb. 1A+B: OS und PFS unter nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV in der NAPOLI-1-Studie

Image not found or type unknown

Eine weitere Therapieoption nach Gemcitabin-haltiger Erstlinientherapie ist die Applikation einer Oxaliplatin-haltigen Chemotherapie. In der CONKO-003-Studie wurde das OFF-Regime (Oxaliplatin, 5-FU, LV) mit einem aktiven Komparator verglichen. Es wurden 168 Patienten nach Versagen der Gemcitabin-basierten Therapie mit dem OFF-Schema vs. 5-FU/LV behandelt (6). Der

primäre Endpunkt war das OS. Im Ergebnis war das OFF-Schema dem 5-FU/LV bezüglich des OS mit einem Median von 5,9 vs. 3,3 Monaten überlegen (HR=0,66; p=0,01). Die Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) betrug 2,9 vs. 2,0 Monate (HR=0,68; p=0,019). Die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen war in beiden Armen vergleichbar. Das in der PANCREOX-Studie (7) untersuchte mFOLFOX6-Regime kam zu konträren Ergebnissen, was wahrscheinlich an einer zu hohen Toxizität des Protokolls für die Zweitlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms liegt, so Seufferlein.

Zweitlinientherapie nach FOLFIRINOX

Für Patienten, die in der ersten Therapielinie FOLFIRINOX erhalten haben, besteht die Möglichkeit der Weiterbehandlung mit Gemcitabin. Ob intensivierete Schemata, wie Gem+nab-P oder nal-IRI+5-FU eingesetzt werden sollten, wurde nicht randomisiert prospektiv untersucht, erklärte Seufferlein.

Insgesamt würde nur bei einem Drittel der Patienten mit Pankreaskarzinom eine Zweitlinientherapie verabreicht, bedauerte Seufferlein, dabei wäre mit den verfügbaren Optionen eine individuelle Sequenz bei den meisten Patienten möglich. Beim metastasierten Pankreaskarzinom könne die individualisierte Therapiesequenz das Überleben verlängern, bemerkte auch Dr. Friedrich Overkamp, Hamburg, der den Vorsitz des Symposiums führte. Durch die Zulassung von nal-IRI+5-FU/LV ist nach einer Therapie mit Gem+nab-P sowie nach Vorbehandlung mit Gem (auch adjuvant) eine weitere Therapielinie möglich. Die Behandlung mit nal-IRI+5-FU/LV ist -effektiv und verlängert das OS.

Mit freundlicher Unterstützung von Shire

ONIVYDE 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Irinotecanhydrochlorid. x 3 H₂O (als Irinotecan Sucrosofat-Salz in pegylierter liposomaler Formulierung). Zusammensetzung: Eine 10 ml Konzentrat-Durchstechflasche enthält das Äquivalent von 50 mg Irinotecanhydrochlorid x 3 H₂O - (als Irinotecan Sucrosofat-Salz in pegylierter liposomaler Formulierung) entsprechend 43 mg Irinotecan; d. h. 1 ml Konzentrat enthält das Äquivalent von 5 mg Irinotecanhydrochlorid x 3 H₂O (als Irinotecan Sucrosofat-Salz in pegylierter liposomaler Formulierung) entsprechend 4,3 mg Irinotecan. Sonstige Bestandteile: Vesikelbildende Lipide: Colfoscerilstearat (DSPC), Cholesterol, α {2 (1,2-Distea-roylsin-glycero(3)phosphoxy)ethylcarbamoyl}-ω methoxypoly(oxyethylen)-2000 (MPEG 2000 DSPE). Sucrosofat, 2 (4 (2 Hydroxyethyl)piperazin- 1 yl)ethansulfonsäure (HEPES Puffer), Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke; Anwendungsgebiete: Behandlung des metastasierten Adenokarzinoms des Pankreas in Kombination mit 5 Fluorouracil (5 FU) und Leucovorin (LV) bei erwachsenen Patienten, deren Erkrankung unter einer Gemcitabin basierten Therapie afortgeschritten ist. Gegenanzeigen: Schwere Überempfindlichkeit gegen Irinotecan oder einen der sonstigen Bestandteile in der Anamnese; Stillen. Nebenwirkungen: Sehr häufig: Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Appetitmangel, Neutropenie, Ermüdung, Asthenie, Leukopenie, Anämie, Stomatitis, Fieber, Thrombozytopenie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Schwindelgefühl, Abdominalschmerz, Alopezie, peripheres Ödem, Schleimhautentzündung, Gewichtsverminderung, Dehydratation. Häufig: Schüttelfrost, Sepsis, septischer Schock, Pneumonie, febrile Neutropenie, akutes Nierenversagen, Gastroenteritis, orale Candidose, Lymphopenie, Hypoglykämie, Hyponatriämie, Hypophosphatämie, Schlaflosigkeit, cholinerges Syndrom, Geschmacksstörung, Hypotonie, Lungenembolie, Embolie, tiefe Beinvenenthrombose, Dyspnoe, Dysphonie, Kolitis, Hämorrhoiden, Hypoalbuminämie, Ödem, Infektion/Reaktion im Zusammenhang mit der Infusion, erhöhtes Bilirubin, erhöhte Alaninaminotransferase/Aspartataminotransferase, International Normalized Ratio erhöht. Gelegentlich: Biliäresepsis, Überempfindlichkeit, Thrombose, Hypoxie, Ösophagitis, Proktitis, makulo papulöser Ausschlag, Nagelverfärbung. Weitere Angaben: s. Fach- und Gebrauchsinformation. Verschreibungspflichtig. Baxalta Innovations GmbH, Industriestraße 67, 1221 Wien, Österreich Stand der Information: Dezember 2017.

Dr. Ine Schmale

Quelle: Satellitensymposium „Das metastasierte Pankreaskarzinom – individualisierte Sequenztherapie und optimierte Supportivtherapie“, DKK, 22.02.2018, Berlin; Veranstalter: Shire

Literatur:

(1) Carrato A et al. *J Gastrointest Cancer* 2015;46:201-11.

- (2) Von Hoff DD et al. *N Engl J Med* 2013;369: 1691-1703.
- (3) Conroy T et al. *N Engl J Med* 2011;364: 1817-25.
- (4) Wang-Gillam A et al. *Lancet* 2016;387:545-57.
- (5) Chen LT et al. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 6): abstr. #622PD.
- (6) Oettle H et al. *J Clin Oncol* 2014;32:2423-29.
- (7) Gill S et al. *PANCREOX J Clin Oncol* 2016;34: 3914-20.