

*T. Reißig<sup>1,2,3</sup>, J. Siveke<sup>2,3</sup>. <sup>1</sup>Innere Klinik (Tumorforschung), Westdeutsches Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen, <sup>2</sup>Brückeninstitut für Experimentelle Tumorthherapie (BIT), Westdeutsches Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen, <sup>3</sup>Abteilung für Translationale Onkologie Solider Tumore, Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK) und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg.*

15. November 2019

---

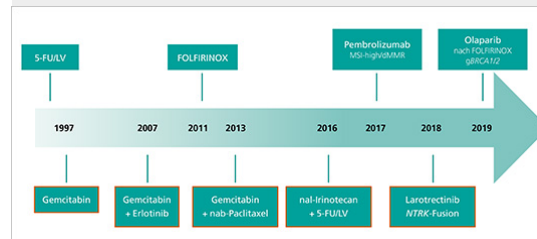
## Moderne Präzisionsmedizin als Therapiegrundlage beim PDAC

**Nur 8-9% der Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) überleben länger als 5 Jahre. Die zentralen Gründe hierfür liegen in der späten Diagnosestellung, der aggressiven und komplexen Tumorbilogie und der ausgeprägten Therapieresistenz. Während Kombinationschemotherapien wie FOLFIRINOX und Gemcitabin/nab-Paclitaxel den Standard in der Erstlinientherapie darstellen, wird intensiv an neuen diagnostischen und therapeutischen Ansätzen geforscht, von denen im Folgenden einige dargestellt und bewertet werden sollen. Hierbei werden die gestörte DNA damage response, die Rolle des Onkogens KRAS sowie die molekularen Subtypen im Hinblick auf mögliche Behandlungen beleuchtet und neuere Entwicklungen zur Immuntherapie sowie antistromalen Therapie beschrieben.**

Das PDAC ist die aggressivste solide Tumorerkrankung. So liegt bereits bei Diagnosestellung bei 80-85% der Patienten ein fortgeschrittenes Stadium vor und eine Heilung ist nicht mehr möglich (1). Nur 8-9% der Patienten leben noch 5 Jahre nach der Diagnosestellung (2). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren für Männer und 75 Jahren für Frauen (2); es sind jedoch auch deutlich jüngere Patienten betroffen. Für das Jahr 2018 wurden in Deutschland etwa 19.000 Neuerkrankungen zu gleichen Teilen für Männer und Frauen prognostiziert (2). Auch wenn sich das Verständnis der Tumorbilogie des PDAC in den letzten Jahren erheblich erweitert hat, besteht angesichts der genannten Zahlen weiterhin ein hoher Bedarf an effektiveren Therapien. Seit vielen Jahren beruht die Therapie auf Kombinationschemotherapien und ist dabei abhängig von der klinischen Verfassung des Patienten, die allgemein unter dem Performance-Status (PS) nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) zusammengefasst wird. Bei einem ECOG-PS von 0-1 und in Abhängigkeit von weiteren Faktoren wie Alter, Komorbiditäten und der Toxizitätstoleranz besteht die Erstlinientherapie aus FOLFIRINOX (3) oder Gemcitabin/nab-Paclitaxel (zugelassen für die Erstlinie) (4). Bei eingeschränktem PS empfiehlt sich eine Monotherapie mit Gemcitabin (5). Eine zielgerichtete Therapie mit Gemcitabin und dem EGFR-Inhibitor Erlotinib, obwohl formal positiv und zugelassen in der Erstlinientherapie, hat sich klinisch aufgrund des geringen Zusatznutzens von im Mittel 14 Tagen nicht etabliert (6). In der Zweitlinie gibt es positive Phase-III-Daten für Kombinationen aus nal-Irinotecan und 5-FU/Folinsäure (7) (zugelassen für die Zweitlinie) oder Oxaliplatin mit 5-FU/Folinsäure (sog. OFF-Protokoll) (Abb. 1)

(8-10). Bei allen Therapieansätzen ist die häufig primäre oder auch im Verlauf auftretende Therapieresistenz ein Kernmerkmal dieser Erkrankung. Sie spiegelt sich u.a. auch in einem Versagen aller bisherigen, zielgerichteten Therapieansätze in Phase-III-Studien hinsichtlich einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) wider.

Abb. 1: Therapeutische Möglichkeiten des metastasierten PDAC. Orange umrandete Therapien sind in Deutschland zugelassen. Studiennachweise finden sich im Text. 5-FU=5-Fluorouracil, LV=Leucovorin, MSI=Mikrosatelliteninstabilität, dMMR=defiziente DNA-Mismatch-Repair



Für die Identifizierung neuer therapeutischer Zielstrukturen ist das Verständnis der Pathogenese und des Progressionsmodells des PDAC relevant. So entwickeln sich, i.d.R. ausgehend vom Auftreten einer onkogenen Mutation im KRAS-Gen (meist in Exon 2), aus gesunden Epithelzellen des Pankreas Vorläuferzellen, die pankreatischen intra-epithelialen Neoplasien (PanIN). Aus dem high-grade-PanIN, dem Carcinoma in situ, kann ein Karzinom hervorgehen (11). Die morphologische Progression ist durch zunehmende genetische Veränderungen gekennzeichnet. So tritt bereits im frühen Stadium (low-grade-PanIN) bei 90% der Fälle eine Mutation im KRAS-Gen auf. Der im Verlauf auftretende Verlust des Tumorsuppressorgens CDKN2A (90-95%) führt zum Verlust einer Proliferationshemmung durch den Cyclin-D-Kinasen (CDK)4/6-Komplex, sodass der Übergang von der G1- in die S-Phase fortgesetzt wird (12). Weitere Veränderungen finden sich häufig in TP53 (50-85%) und SMAD4 (50%) (13). TP53 führt als Tumorsuppressor zur Aktivierung von DNA-Reparaturmechanismen sowie gegebenenfalls zur Apoptose der Zelle; mutiert führen die fehlenden Kontrollmechanismen zum unkontrollierten Wachstum (14). SMAD4 ist wesentlicher Bestandteil im transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ )-Signalweg und spielt dort eine Rolle in der Differenzierung und Proliferation (15, 16). Diese 4 Veränderungen charakterisieren nahezu alle PDAC und galten lange als undruggable, d.h. mit Medikamenten nicht zielgerichtet therapierbar. Therapeutisch relevant ist in den vergangenen Jahren v.a. der KRAS-Status in den Fokus gerückt, worauf im Abschnitt „Diagnostik“ eingegangen wird.

## Klinik

Die Klinik des PDAC ist im Allgemeinen unspezifisch. Oftmals bleibt es in frühen Stadien ohne Symptome und wird erst dann klinisch auffällig, wenn der Tumor oder Fernmetastasen umliegendes Gewebe infiltrieren. Daher kann ein symptomatisches PDAC bereits als negativer Indikator für das spätere Outcome gewertet werden (17).

Typische Symptome im Verlauf der Erkrankung sind Gewichtsverlust (85%), Rücken- bzw.

abdominelle Schmerzen (71-79%) und Ikterus (56%) (18). Weitere Anzeichen der Erkrankung können eine Pankreatitis (durch Obstruktion), venöse Thrombosen (3%) und das Neuauftreten eines Diabetes im Alter > 50 Jahren sein (18, 19). Vor allem letzterer geht nicht selten der Tumordiagnose um Monate voraus. Weitere Symptome lassen sich anhand der Metastasierung in Leber, Peritoneum, Lunge und seltener Knochen ableiten: abdominelle Tumormassen mit Schmerzen, Pleuraergüssen/Aszites, Lymphadenopathien, Dyspnoe.

## **Diagnostik**

Die Diagnostik des PDAC basiert auf klinischen, laborchemischen und bildgebenden Untersuchungen. Laborchemisch sind v.a. Parameter zu erheben, die differentialdiagnostische Erwägungen widerspiegeln. Hierzu gehören Aminotransferasen, Alkalische Phosphatase, Bilirubin und Lipase. CA (Carbohydrate-Antigen) 19-9 sollte als weiterhin einziger valider Verlaufsmarker bestimmt werden, jedoch nicht zur Diagnosestellung. Das Lewis-Blutgruppen-Antigen wird benötigt, um CA 19-9 zu exprimieren. Allerdings fehlt bei 7-10% der Patienten das Lewis-Blutgruppen-Antigen (20, 21).

Für Diagnose und Staging kommen unterschiedliche Untersuchungen zum Einsatz. Als Staging-Untersuchungen sind CT-Aufnahmen von Thorax, Abdomen und Becken mit portalvenöser und arterieller Phase von zentraler Bedeutung, um Resektabilität und Metastasierungsstatus zu ermitteln. Je nach Befund und Stadium erfolgt eine histologische Sicherung des Primarius oder von Metastasen, im nicht-metastasierten Fall ist je nach Resektabilität die direkte Exploration und Resektion oder, bei fortgeschrittenem Lokalbefund, nach histologischer Sicherung eine Induktionschemotherapie und anschließende chirurgische Re-Evaluation sinnvoll. Die Indikation und das Vorgehen sollten im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz in einem Zentrum gestellt werden.

Die in den letzten Jahren zunehmend genauere molekulare Charakterisierung des PDAC hat zu einem besseren Verständnis der Tumorgenese sowie neuen potenziellen Therapiemöglichkeiten geführt. Diese molekularen Veränderungen sollen im Folgenden beschrieben und hinsichtlich ihres möglichen therapeutischen Potenzials näher beleuchtet werden.

### Die Rolle von KRAS

Bei über 90% liegen die für das PDAC charakteristische KRAS-Mutationen vor (22), welche durch Aktivierung des RAS-RAF-MEK-ERK-Signalwegs zu einem permanenten Wachstumssignal führen und sich bisher nicht zielgerichtet behandeln lassen. Zu einer spezifischen, allerdings beim PDAC im Gegensatz zum nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) und kolorektalen Karzinom (CRC) eher seltenen Mutation (G12C) wird derzeit ein Inhibitor (AMG 510) in einer aktuellen Phase-I-Studie (NCT03600883) geprüft.

In den letzten Jahren wurden größtenteils ernüchternde Versuche zur zielgerichteten Inhibition RAS-abhängiger Signalwege mittels downstream gelegener Proteine oder upstream befindlicher Tyrosinkinase unternommen. Der gegen den EGF-Rezeptor (EGFR) gerichtete small molecule inhibitor Erlotinib konnte in Kombination mit Gemcitabin ein 2 Wochen längeres

Gesamtüberleben gegenüber der Monotherapie mit Gemcitabin erzielen (6). Aufgrund des marginalen Nutzens hat sich Erlotinib für das PDAC in der klinischen Anwendung nicht durchgesetzt. Ähnlich ernüchternd waren die Ergebnisse mit dem EGFR-Inhibitor Gefitinib in Kombination mit Docetaxel in der Zweitlinie nach Gemcitabin (23) und dem EGFR/HER2-Inhibitor Lapatinib in Kombination mit Gemcitabin in der Erstlinie (24), welche keine wesentliche Überlebenszeitverlängerung zeigen konnten. Ebenso ineffektiv stellte sich der Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin heraus (25).

Die MEK-Inhibitoren Trametinib (26) oder Refametinib (27) in Kombination mit Gemcitabin konnten ebenfalls keine Verbesserungen im progressionsfreien Überleben (PFS) oder OS erzielen. Kinsey et al. konnten zeigen, dass eine MEK-Inhibition zur Aktivierung der LKB1-AMPK-ULK1-Signalkaskade führt, welche eine Schlüsselrolle in der Autophagie spielt. Mittels Kombination aus Trametinib und Hydroxychloroquin konnte dieser Mechanismus gezielt behandelt und ein Therapieansprechen in präklinischen Patienten-abgeleiteten Xenograft-Tumoren (sog. PDX) und bei einem stark vorbehandelten Patienten erreicht werden (28). Die THREAD-Studie (Phase I) untersucht diese Wirkstoffkombination aktuell (NCT03825289).

Neben KRAS-mutierten PDAC gibt es eine Gruppe von KRAS-Wildtyp-Tumoren, die im metastasierten Stadium ca. 10-20% der Tumoren ausmachen (29, 30). Interessanterweise konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, dass diese Patienten oftmals Treibermutationen oder strukturelle Alterationen (z.B. Genfusionen) aufweisen, die sich potenziell mittels zielgerichteter Therapie behandeln lassen. Davon scheinen die NRG1-Fusionen eine größere Gruppe zu bilden (ca. 90% (31-33), 0,5% der Gesamtpopulation (34)), welche ein Ansprechen auf zielgerichtete Therapien zeigen. So konnte unter Therapie mit den ErbB-Rezeptortyrosinkinasen-Inhibitoren Afatinib bzw. Erlotinib in Kombination mit dem Anti-HER2-Antikörper Pertuzumab bei Patienten ein Therapieansprechen gezeigt werden (33), in einer anderen Studie wurde unter Therapie mit Afatinib bei 2 Patienten ein Ansprechen von bis zu 5 Monaten beobachtet (32). Weitere, seltene Mutationen sind die neurotrophic tropomyosin receptor kinases (NTRK)-Fusionen (< 1%) und rearrangement during transfection (RET)-Fusionen (ca. 5% (35)). Patienten mit NTRK-positiven Tumoren können mit dem kürzlich zugelassenen Larotrectinib behandelt werden (36). Für Patienten mit RET-positiven Tumoren werden aktuell mehrere Medikamente in Studien untersucht, z.B. Selpercatinib (LOXO-292, NCT03906331, (37)) oder BLU-667 (NCT03037385).

### BRCA-Mutationen

Bei etwa 5-8% der PDAC-Patienten liegt eine Keimbahnmutation in den Tumorsuppressorgenen breast cancer related antigens 1 oder 2 (BRCA1/2) vor. BRCA1/2 sowie weitere Proteine im sog. DNA damage response Signalweg reparieren DNA-Doppelstrangbrüche mittels homologer Rekombination (38, 39). „BRCAness“ beschreibt dabei typische Veränderungen im Genom, die bei Defekten im Reparaturprozess auftreten (40). Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren verhindern die Reparatur von Einzelstrangbrüchen und führen zu Doppelstrangbrüchen, die im Fall einer BRCA-Mutation nicht kompensiert werden können (41). Der PARP-Inhibitor Rucaparib erreichte in der Monotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten PDAC eine disease control rate (Zusammenfassung von complete response, partial response und stable disease für mind. 12 Wochen) von bis zu 44% (42). Der PARP-Inhibitor

Veliparib zeigte in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin in einer Phase-I-Studie ein medianes OS von 23,3 Monaten bei Patienten mit Nachweis einer BRCA-Keimbahnmutation (43).

Die bisher größte prospektive Studie zu PARP-Inhibitoren, die POLO-Studie, wurde auf dem diesjährigen ASCO-Kongress vorgestellt. Patienten mit einem BRCA-mutierten PDAC erhielten nach einer Platin-basierten Chemotherapie über mind. 16 Wochen und bei mind.stabiler Erkrankung den PARP-Inhibitor Olaparib als Erhaltungstherapie. Hierbei zeigte sich gegenüber der Placebo-Gruppe eine mehr als doppelte so hohe PFS-Rate nach 2 Jahren (22 vs. 10%). Das mediane OS lag in der Therapie-Gruppe bei 18,9 Monaten und in der Placebo-Gruppe bei 18,1 Monaten, wobei diese Daten noch nicht final sind. Die im Median etwa gleich langen Überlebenszeiten sind etwas überraschend, noch nicht zur Gänze verstanden und werden weiter untersucht (39). Etwa 20% der Patienten konnten bei fehlender Progression über 24 Monate therapiert werden.

Derzeit werden PARP-Inhibitoren in weiteren Studien z.B. als Kombinationstherapie Veliparib mit Gemcitabin und Cisplatin (NCT0158505, Rekrutierung abgeschlossen, Folgestudie der oben beschriebenen Phase-I-Studie) oder mit Olaparib als Monotherapie (NCT02677038) untersucht. Diese Daten werden zeigen, ob die Therapie mit PARP-Inhibitoren eine sinnvolle Ergänzung der bisherigen Therapie darstellt, wann und in welchen Kombinationen sie am besten einzusetzen sind und welche Patienten neben denen mit nachgewiesener BRCA1/2-Keimbahnmutation ebenfalls profitieren könnten.

## **Molekulare Subtypen**

Das PDAC ist eine Tumorerkrankung mit einer ausgeprägten intratumoralen Heterogenität und Plastizität, die vermutlich auch für die Therapieresistenz verantwortlich ist und sich bisher nicht durch spezifische genetische Veränderungen abbildet. In den vergangenen Jahren konnten unter Nutzung von Transkriptomanalysen verschiedene Subtypen mit bisher nicht einheitlichen Namen charakterisiert werden, die diese Heterogenität widerspiegeln. Grundsätzlich lassen sich hierbei ein sog. classical oder pancreatic progenitor Subtyp von einem aggressiveren Subtyp, der in verschiedenen Publikationen als quasi-mesenchymal, squamös oder basal-like Subtyp bezeichnet wird, unterscheiden (44-46). Die Frequenz sowie die prognostische und therapeutische Relevanz dieser Subgruppen werden aktuell in verschiedenen Studien untersucht.

Erste Ergebnisse der COMPASS-Studie, eine der ersten prospektiv rekrutierenden Studien mit Subtypenanalyse, konnte die potenzielle klinische Bedeutung dieser Subtypen zeigen. Zu Beginn der Studie wurden die Tumoren der Patienten punktiert und mittels whole genome sequencing sowie RNA sequencing charakterisiert. Nach einem medianen Follow-up von knapp 14 Monaten zeigte sich unter der intensiven Erstlinientherapie nach dem FOLFIRINOX-Protokoll für den basal-like Subtyp bereits ein deutlich schlechteres OS gegenüber dem klassischen Subtyp (47).

Die Uneinheitlichkeit der molekularen Subgruppen sowie die methodische Komplexität bezüglich molekularpathologischer Analyseverfahren erschweren bisher den Einzug sowie deren Umsetzung im klinischen Alltag. Derzeit befinden sich geeignete diagnostische Verfahren in Entwicklung, die eine Evaluation hinsichtlich der Rolle dieser Subtypen zur Therapiesteuerung sowie eine Evaluation von Subgruppen-spezifischen Therapieansätzen ermöglichen sollen.

## Epigenetische und metabolische Ansätze

Die oben beschriebenen Subtypen werden vermutlich v.a. über epigenetische Faktoren reguliert. Epigenetische Regulationsmechanismen beeinflussen die Steuerung von Genen oder auch ganzen Genfamilien (Programmen), die sich durch unterschiedliche Phänotypen und molekulare Subtypen bemerkbar machen. Sie bieten eine Basis für die beobachtbare intratumorale Heterogenität und auch Plastizität in einem individuellen Tumor. Eine besondere Rolle kommt dem Chromatin zu, das genetische Grundmaterial in den Zellkernen, das aus einem Komplex aus DNA und Proteinen besteht. Chromatin-Proteine wie die Histone können durch Enzyme reguliert und abgelesen werden und steuern so die Aktivität der Genexpression. Diese Modifikationen können durch verschiedene epigenetische Inhibitoren beeinflusst werden. Epigenetische Therapiestrategien befinden sich noch in einer frühen Phase. So konnte in verschiedenen präklinischen Modellsystemen die Kombination aus dem Histon-Deacetylase (HDAC)-Inhibitor Vorinostat und dem Bromodomain and Extra-Terminal motif (BET)-Inhibitor JQ1 eine Wirkung zeigen (48). In diesem Zusammenhang scheint die Lysin-Demethylase KDM6A interessant zu sein, da der Verlust dieses Gens mit dem quasi-mesenchymalen Subtyp und damit einer schlechteren Prognose einhergeht. Auch hier konnte der BET-Inhibitor JQ1 eine Tumorverkleinerung im Mausmodell erreichen (49). In der klinischen Anwendung spielen diese epigenetischen Behandlungen noch keine Rolle, werden aber zunehmend geprüft, da sie u.a. auch inflammatorische und immunregulatorische Signalwege regulieren.

Der Tumormetabolismus rückt immer mehr in den Fokus therapeutischer Bemühungen. Das PDAC ist ein metabolisch stark regulierter Tumor sowohl aufgrund seiner ausgeprägten Hypovaskularisation und Hypoxie als auch durch die Aktivierung von KRAS, MYC und anderen zentralen Metabolismusregulatoren. So ist beispielsweise der quasi-mesenchymale/basal-like Subtyp durch eine gesteigerte glykolytische Aktivität gekennzeichnet.

Devimistat (CPI-613) ist ein Liponsäure-Analogon und blockiert den Eintritt von Metaboliten in den Krebs-Zyklus. Die Kombination aus FOLFIRINOX und Devimistat erreichte in einer Phase-I-Studie in 61% ein Therapieansprechen, darin inbegriffen waren 17% mit einer kompletten Remission (50). Daher erfolgt aktuell die Evaluation dieser Wirkstoffkombination in einer Phase-III-Studie (NCT03504423). Eine andere Phase-I-Studie prüfte in Erythrozyten verkapselte L-Asparaginase, welches die für die Zellproliferation essenzielle Aminosäure Asparagin hydrolysiert. Hier zeigte sich eine gute Verträglichkeit (51), sodass eine Phase-II-Studie von Gemcitabin oder FOLFOX in Kombination mit oder ohne L-Asparaginase initiiert wurde, deren endgültige Veröffentlichung noch aussteht. Die auf dem ESMO-Kongress 2017 präsentierten Daten zeigten ein verlängertes PFS sowie OS (52).

Napabucasin, ein Stammzell-Inhibitor, der die STAT-3-gesteuerte Gentranskription blockiert, zeigte in der Phase-I-Studie in Kombination mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel bei 45% ein Tumoransprechen und bei weiteren 32% eine stabile Erkrankung (53). Die anschließende Phase-III-Studie wurde aufgrund von mangelnder Effektivität vorzeitig beendet (NCT02993731), was leider die beim PDAC häufig ausbleibende Bestätigung von Phase-I-Daten in großen Phase-III-Studien widerspiegelt.

## Mikrosatelliteninstabilität, Mismatch-Repair-Status und Tumormutationslast

Mikrosatelliteninstabilität (MSI-high) im PDAC ist mit einer Häufigkeit von etwa 1% sehr selten. Die Diagnostik kann mittels Immunhistochemie für MSH1, PMS2, MLH1 und MSH6, PCR für betroffene Genloci oder Next Generation Sequencing (NGS) erfolgen (54).

Le et al. konnten anhand von 8 PDAC-Patienten mit defizientem Mismatch-Repair (MMR)-Status mittels Blockade des Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)-Signalwegs bemerkenswerte Ansprechraten zeigen. So waren nach 20 Wochen 2 Patienten tumorfrei, 3 Patienten zeigten ein Tumoransprechen und ein Patient hatte eine stabile Erkrankung (SD). Nach einem medianen Follow-up von 12,5 Monaten ließen sich medianes PFS und medianes OS nicht bestimmen (55, 56). Daher wurde Pembrolizumab in den USA bei Tumorerkrankungen mit Nachweis einer MSI-high oder eines defizienten MMR-Status unabhängig von der Tumorentität zugelassen (57). In Deutschland ist bisher nur eine Off-label-Behandlung möglich.

Ein weiterer derzeit viel diskutierter Biomarker ist eine über NGS ermittelbare hohe Tumormutationslast (tumor mutational burden, TMB), die bei einigen Tumorentitäten mit einem Ansprechen auf eine Immuntherapie assoziiert ist. Eine hohe TMB im PDAC ist selten (etwa 1%) und eignet sich bisher nicht zur Therapiestratifizierung beim PDAC (58).

## Immuntherapie

Immuntherapeutische Ansätze z.B. mit Checkpoint-Inhibitoren zeigen bei einigen Tumorentitäten beeindruckende Ergebnisse. Beim PDAC konnte bisher in Studien mit einem CTLA-4- (59) oder einem PD-1-Inhibitor (58) keine Verbesserung der Überlebenszeiten gezeigt werden. Auch die kombinierte Gabe des PD-L1-Inhibitors Durvalumab mit oder ohne den CTLA-4-Inhibitor Tremelimumab zeigte keine Überlebenszeitverlängerung (60). Folgende Faktoren spielen möglicherweise für das bisherige Nicht-Ansprechen auf immuntherapeutische Ansätze eine wichtige Rolle: eine niedrige Frequenz an Neo-Epitopen und dadurch bedingt eine fehlende T-Zell-Aktivierung, eine niedrige T-Zell-Infiltration und die Präsenz immunsuppressiver Zellpopulationen wie tumorassoziierte Makrophagen (TAM) und Fibroblasten (CAF), deren Differenzierung im Tumormicroenvironment stattfindet und die sowohl eine pro- als auch eine antitumorale Wirkung aufweisen können. Aktuell wird die Modulation dieser Makrophagen mithilfe verschiedener Zielstrukturen in Kombination mit Immuntherapien untersucht.

Eine mögliche Zielstruktur ist der auf Makrophagen exprimierte Rezeptor CSF1R, welcher zu einer Verstärkung der antitumoralen Immunität führt. In einer Phase-I-Studie erzielte die Kombination aus dem PD-1-Inhibitor Nivolumab und dem colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R)-Inhibitor Cabiralizumab in einer multipel vorbehandelten Patientengruppe eine Ansprechrates von 13% (NCT02526017). Eine entsprechende Phase-II-Studie dieser beiden Wirkstoffe in Kombination mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel oder FOLFIRINOX rekrutiert aktuell (61); eine weitere Phase-II-Studie mit Gemcitabin steht vor der Rekrutierung (NCT03697564).

Ein weiteres Beispiel ist eine Pilotstudie mit 21 Patienten mit fortgeschrittenen PDAC, in der die

Kombination aus Gemcitabin mit dem CD40-Agonist Selicrelumab (zuvor RO7009789, CP-870,893) untersucht wurde. Mit dieser Kombination zeigte sich bei insgesamt guter Verträglichkeit bei 4 Patienten ein Therapieansprechen und bei 11 Patienten eine SD. Als Wirkmechanismus liegt die CD40-Aktivierung und dadurch vermittelte antitumorale Makrophagen-Aktivierung und -Infiltration zugrunde (62, 63). Darüber hinaus wird Selicrelumab in Kombination mit Atezolizumab bei unterschiedlichen soliden Tumoren untersucht; die Ergebnisse dieser Studie stehen aus (NCT02304393). In einer weiteren Phase-Ib/II-Studie wurde der Anti-CD40-Antikörper APX005M in Kombination mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel mit und ohne Nivolumab untersucht. Hierbei zeigten 58% der Patienten ein Therapieansprechen sowie weitere 33% eine SD (64).

Einen anderen immuntherapeutischen Ansatz verfolgte die ECLIPSE-Studie. Hier wurde eine immuntherapeutische Kombination aus Cyclophosphamid (Cy)/granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-secreting allogeneic pancreatic tumor cells (GVAX) und CRS-207 (lebende, attenuierte *Listeria monocytogenes*, die Mesothelin exprimieren) eingesetzt. Idee dieser Therapie war es, mittels GVAX die regulatorischen T-Zellen zu inhibieren und T-Zellen gegen Mesothelin-spezifische Tumorantigene zu aktivieren. CRS-207 sollte diese Wirkung synergistisch verstärken. Obwohl sich die frühen Daten als vielversprechend erwiesen, zeigte sich gegenüber der Kontrollgruppe keine Verbesserung der Überlebensraten (65).

Ein weiterer Ansatz, die Makrophagen-Polarisierung zu beeinflussen, ist es, über den CCR2-Antagonisten PF-04136309 das Chemokin CCL2, welches CCR2-positive Monozyten aus dem Knochenmark zum Pankreas rekrutiert, zu inhibieren. Diese Monozyten werden dort zu immunsuppressiven TAM. In einer Phase-Ib-Studie wurde der CCR2-Antagonist in Kombination mit FOLFIRINOX untersucht. Es zeigte sich keine erhöhte Toxizität, jedoch hatten von 33 Patienten 16 Patienten ein Therapieansprechen und 16 Patienten eine SD, was einer Ansprechrate von 97% entspricht. Für Aussagen zu Überlebenszeiten fehlen jedoch größere Studien mit adäquater Kontrollgruppe (66). Die Kombination aus CCR2-Antagonist mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel erwies sich als v.a. pulmonal toxisch und ohne Zusatznutzen (67).

Ein interessantes Plattform-Konzept für multiple kombinierte Immunansätze wird in der aktuell rekrutierenden WO39608 (MORPHEUS)-Studie im Umbrella-Design untersucht, in der verschiedene Immunkombinationen zum Teil auch in Kombination mit Chemotherapie gegenüber einem standard-of-care-Arm verglichen werden. Als Rückgrat dient hier der PD-1-Inhibitor Atezolizumab (NCT03193190) (68, 69).

#### **Lesen Sie dazu auch:**

**„Differentialdiagnostik bei Peritonealkarzinose“**  
unter [www.med4u.org/15977](http://www.med4u.org/15977)

**„Pankreaskarzinom - Diagnostik und Intervention“**  
unter [www.med4u.org/15978](http://www.med4u.org/15978)

**„Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms - Grenzen fallen“**  
unter [www.med4u.org/15979](http://www.med4u.org/15979)



## Antistromale Therapie

Das PDAC weist eine ausgeprägte Modulation durch das Tumormicroenvironment sowie durch das umgebende Stroma auf. Dies führt auch zu einer erschwerten molekularen Diagnostik aufgrund des häufig niedrigen Tumorzellgehalts und gilt als weiterer zellulärer, molekularer und physikalischer Resistenzfaktor. Therapeutika gelangen beispielsweise aufgrund von Hypovaskularität sowie Gefäßkompression möglicherweise nur erschwert direkt zur Tumorzelle (70).

Interessant ist, das Stroma durch Abbau von Strukturelementen, z.B. Hyaluronsäure, zu reduzieren. Diese Idee wurde zunächst präklinisch in genetisch veränderten Mausmodellen und anschließend im Rahmen einer Phase-II-Studie mit PEGPH20, einem rekombinanten pegylierten humanen Hyaluronidase-Enzym, in Kombination mit nab-Paclitaxel sowie Gemcitabin untersucht. Es zeigte sich ein signifikant verlängertes medianes OS von 11,7 Monaten mit PEGPH20 bzw. 9,7 Monaten ohne PEGPH20 in der intent-to-treat (ITT)-Population. Voraussetzung für das Ansprechen waren ein hoher Hyaluronsäure-Gehalt des Tumors ( $\geq 50\%$  immunhistochemische Expression) sowie eine im Studienverlauf eingeführte prophylaktische Antikoagulation, nachdem zuvor in der PEGPH20-Gruppe vermehrt thromboembolische Ereignisse aufgetreten waren (71). Aktuell erfolgt die Evaluation dieses Wirkstoffs in Kombination mit Gemcitabin und nab-Paclitaxel in einer Phase-III-Studie bei Patienten mit einem erhöhten Hyaluronsäure-Gehalt. Ergebnisse hierzu stehen noch aus, die Rekrutierung ist jedoch abgeschlossen (NCT02715804).

In einer zweiten Studie wurde mFOLFIRINOX in Kombination mit PEGPH20 in einem unselektionierten Patientenkollektiv untersucht. Der Hyaluronsäure-Gehalt wurde bestimmt; Subgruppenanalysen liegen nicht vor. Im Experimental-Arm mit PEGPH20 kam es zu vermehrten gastrointestinalen sowie thromboembolischen Nebenwirkungen sowie zu einem schlechteren medianen OS. Als Ursache hierfür nennen die Autoren v.a. Therapieverzögerungen durch die Nebenwirkungen (72). Diese Ergebnisse zeigen die enorme Bedeutung von Toxizitäten bei Kombinationstherapien gerade in dieser fragilen Patientenpopulation.

## **Zusammenfassung und Ausblick/Fazit**

Das Verständnis der Pathogenese und Therapieresistenz des duktales Adenokarzinoms des Pankreas hat sich in den vergangenen Jahren deutlich erweitert. Nichtsdestotrotz haben diese Erkenntnisse bis auf wenige Ausnahmen bisher noch nicht zu einem Einsatz in der klinischen Anwendung geführt, sodass Patienten mit lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Pankreaskarzinom heute weiterhin v.a. mit systemischer Chemotherapie behandelt werden. Während für andere Tumorentitäten viele neuere therapeutische Optionen im Sinne von Immuntherapie, small molecule inhibitors oder Antikörpern verfügbar sind, liegt das PDAC noch hinter diesen Entwicklungen zurück. Zugang zu innovativen Studienkonzepten sowie Überlegungen zu einer gezielten rationalen molekularen Diagnostik auf Basis der neuen molekularen Erkenntnisse im PDAC, v.a. auch bei jüngeren Patienten und nach gutem Therapieansprechen, ist aus unserer Sicht ein Schlüssel für eine weitere Verbesserung der

weiterhin fatalen Prognose der meisten Patienten mit dieser Erkrankung. Als positive Perspektive können die unterschiedlichen dargestellten Therapieansätze von PARP-Inhibitoren bei BRCA-Mutation, die Gruppe der Patienten mit einem KRAS-Wildtyp und neue epigenetische, metabolische und Immuntherapie-Ansätze bis hin zu antistromalen Therapiestrategien genannt werden, die Hoffnung für eine Verbesserung und zusätzliche Therapieoptionen geben.

**Timm Reißig:** Keine Interessenskonflikte.

**Jens Siveke:** Es bestehen Forschungsunterstützung von Celgene, BMS, Roche, Beraterfunktionen mit AstraZeneca, BMS, Celgene, iTheragnostics, MorphoSys, Roche und eine geringfügige Beteiligung (< 3%) an iTheragnostics.

### **Univ.-Prof. Dr. med. Jens Siveke**



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

### **Dr. med. Timm Reißig**



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

Tel.: 0201/7233704

E-Mail: [tim.reissig@uk-essen.de](mailto:tim.reissig@uk-essen.de)

## ABSTRACT

T. Reißig<sup>1,2,3</sup>, J. Siveke<sup>2,3</sup>. <sup>1</sup> Innere Klinik (Tumorforschung), Westdeutsches Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen, <sup>2</sup> Brückeninstitut für Experimentelle Tumorthherapie (BIT), Westdeutsches Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen, <sup>3</sup> Abteilung für Translationale Onkologie Solider Tumore, Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK) und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg.

---

Only 8-9% of patients with pancreatic cancer survive more than 5 years. Key reasons include the aggressive and complex tumor biology, late diagnosis and exceptional therapy resistance. While multi-agent chemotherapy such as FOLFIRINOX and Gemcitabine/nab-Paclitaxel are still the therapeutic basis as firstline therapy, there is intensive research for new diagnostic and therapeutic approaches of which some being presented and evaluated hereafter. Thus, the deficient DNA damage response, the role of KRAS as well as the molecular subtypes will be exhibited in terms of possible treatment strategies and recent developments in cancer immunotherapy and antistromal targeting depicted.

---

**Keywords:** *Pancreatic cancer, new diagnostic and therapeutic approaches, DNA damage response, KRAS, molecular subtypes*