

Pankreaskarzinom: Einblicke und Ausblicke

Das Pankreaskarzinom ist eine sehr komplexe Erkrankung, doch moderne Diagnosemethoden „enttarnen“ es nach und nach, was künftig möglicherweise neue therapeutische Ansatzpunkte eröffnet. Inzwischen stehen für Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom effektive, remissionsinduzierende Firstline-Therapiekonzepte zur Verfügung, aus denen sich nun Zweit- und Drittlinientherapien ableiten lassen. Einen Therapiealgorithmus, der sich daraus ergeben kann, stellte Prof. Dr. Helmut Oettle, Friedrichshafen, vor. Obwohl die Patienten im klinischen Alltag deutlich älter und komorbider sind, erreichen sie das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben aus randomisierten klinischen Studien, zeigt das Tumorregister Pankreaskarzinom, das Dr. Norbert Marschner aus Freiburg vorstellte. Für das lokalisierte Pankreaskarzinom ist die chirurgische Therapie das einzige kurative Verfahren, doch nur 10-15% der Patienten sind primär resektabel, wobei es erhebliche Fortschritte in der operativen Therapie gibt. Deshalb müssen nach Auffassung von Prof. Dr. Volker Kunzmann, Würzburg, neue Therapiestrategien zum Zug kommen. Eine dieser Strategien, die aktuell intensiv erforscht wird, ist die perioperative Behandlung der Patienten mit lokalisiertem Pankreaskarzinom.

Ein heterogener Tumor wird „enttarnt“

Molekularbiologisch konnten beim duktalem Pankreaskarzinom inzwischen vier dominante Treibermutationen identifiziert werden, von denen bislang allerdings keine pharmakologisch angreifbar ist, berichtete Prof. Dr. Bence Sipos vom Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Tübingen. Zu über 90% finden sich Punktmutationen im KRAS-Onkogen und in etwa der Hälfte der Fälle treten Alterationen in den Tumorsuppressorproteinen p53, DPC4/SMAD4 und CDKN2A (p16) auf. Allerdings gibt es eine große Vielfalt an Treibermutationen, die allesamt in geringer Frequenz (< 10%) vorkommen. Nur 2-3% sind zielgerichtet therapierbar. Dies und die hohe chromosomale Instabilität machen die Lage für individualisierte Therapieansätze sehr schwierig, sagte Sipos.

Über eine integrierte Genomanalyse einschließlich epigenetischer Daten konnten vier neue Subtypen definiert werden (1), die mit histopathologischen Charakteristika übereinstimmen und die möglicherweise für die Entwicklung von neuen Therapiestrategien genutzt werden können: 1. Squamöse Tumoren. Sie weisen Ähnlichkeiten mit Plattenepithelkarzinomen auf. 2. Pankreatische Progenitor-Tumoren mit speziellen metabolischen Eigenschaften. 3. Immunogene Tumoren, bei denen zahlreiche Signalwege gefunden wurden, die bei der Aktivierung, aber auch der Suppression von Immunzellen eine Rolle spielen, sowie 4. ADEX (aberrantly differentiated endocrine exocrine)-Tumoren.

Für zukünftige Therapiestrategien sehr interessant ist laut Sipos die Entdeckung, dass einzelne Pankreastumoren Veränderungen in der DNA-Rekombinationsreparatur aufweisen ähnlich wie bei

einer BRCA-Genmutation oder einem ATM-Gendefekt.

„Die Achillesferse des Pankreaskarzinoms liegt im Stroma“, sagte Sipos. Es gibt kaum einen anderen Tumor mit einer so ausgeprägten Stromabildung wie das Pankreaskarzinom. Die Karzinomzellen machen weniger als ein Fünftel der Tumormasse aus. Dieses Stroma baut den hohen intertumoralen Druck auf, wodurch die Wirkstoffabgabe in den Tumor geringer ist. Auch kann die Interaktion zwischen Tumorzellen und Stroma das maligne Verhalten des Tumors steuern. Das Stroma hat aber ein Janusgesicht und scheint nicht nur negative Eigenschaften zu besitzen. Ein neuer Weg, der nun beschritten wird, ist die Stromamodulation durch die sinnvolle Kombination wirksamer Substanzen.

Für den klinischen Alltag gibt es noch keine molekularen Marker, die prädiktiv oder wirklich „robust“ prognostisch für das Pankreaskarzinom sind. „Doch wir kennen inzwischen verschiedene Subgruppen und müssen diese Daten zukünftig in Studien integrieren, um weitere Erkenntnisse zu gewinnen“.

Perioperative Therapie - mehr Chancen auf Kuration?

Ein häufiges Problem gerade beim Pankreaskarzinom nach Whipple-Operation ist die Tatsache, dass nur etwa die Hälfte der Patienten adjuvant behandelt werden kann. „Wenn wir mehr Patienten systemisch therapieren wollen, müssen wir wahrscheinlich schon präoperativ behandeln“, so Kunzmann. Natürlich besteht bei den grenzwertig resektablen und den lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen auch die Intention, durch eine neoadjuvante Therapie einen Downsizing-Effekt zu erzielen und damit möglicherweise die Chancen auf eine R0-Resektion zu erhöhen.

NEONAX:

Phase-II-Studie, prüft prospektiv randomisiert erstmals beim resektablen Pankreaskarzinom peri-operativ 2 Zyklen nab-P+Gem, gefolgt von Operation und anschließend 4 Zyklen nab-P+Gem gegen primäre Resektion und nab-P+Gem als adjuvante Therapie. Endpunkt ist die Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens.

NEOLAP:

Phase-II-Studie, prüft erstmals prospektiv randomisiert den Stellenwert der alleinigen intensivierten Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom. Stratifiziert wird nach grenzwertig resektabel und nicht resektabel. Patienten bekommen zunächst 2 Zyklen nab-P+Gem und werden dann randomisiert auf Fortsetzung dieser Therapie. Im experimentellen Arm ist der Wechsel auf Folfirinox vorgesehen mit der Rationale, dass mit nab-Paclitaxel eine Stromadepletion erzeugt werden konnte, so dass Folfirinox noch besser wirken kann. Endpunkt ist die Resektabilitätsrate. Patienten, die nicht progredient sind nach dieser Therapie, sollen alle exploriert werden.

Die neuen Kombinationstherapien bieten eine höhere Chance auf Remissionen und eröffnen

somit bessere Optionen. So zeigte eine retrospektive Auswertung der MPACT-Studie, dass durch die Kombination von nab-Paclitaxel + Gemcitabin (nab-P+Gem) nicht nur ein günstigerer Effekt auf die Metastasenreduktion und das Überleben besteht, sondern auch auf die Größenreduktion des Primarius, wenn man diesen differenziert von den Metastasen betrachtet. Somit erscheint es vielversprechend, diese Kombination in der Neoadjuvanz bzw. präoperativen Situation einzusetzen. Meta-Analysen (2-4) suggerieren, dass etwa bei einem Drittel der Patienten eine Konversion vom nicht-resektablen zum resektablen Pankreaskarzinom zu erwarten ist.

In großen prospektiven Studien (5, 6) ist die Resektionsrate mit 3-6% deutlich geringer als in den kleineren Studien, die sehr selektioniert waren. Doch betrachtet man das Überleben der Patienten, die reseziert werden konnten, dann zeigt sich ein zwei- bis dreimal so langes Überleben im Vergleich zu den Patienten, die nicht operiert werden konnten.

Eine Fallgrube für jede neoadjuvante Therapie sind die Stadieneinteilung zwischen grenzwertig resektabel und irresektabel sowie die Beurteilung des R-Status. Hier sind einheitliche Kriterien unabdingbar, da sonst Studien nicht miteinander vergleichbar sind, so Kunzmann. Zu Dauer, Regime und Sequenz einer perioperativen Therapie, gibt es keine Daten aus prospektiven Phase-III-Studien, deshalb sollte die perioperative Therapie ausschließlich in klinischen Studien erfolgen.

Behandlungsalgorithmus ergibt sich aus der Erstlinientherapie

Die Therapie des Pankreaskarzinoms in der palliativen Situation veränderte sich erst 1997 nach Zulassung von Gemcitabin. Eine Monotherapie mit Gemcitabin oder eine beste supportive Therapie (BSC) ist laut Prof. Dr. Helmut Oettle, Friedrichshafen, heute reserviert für Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand (KPS 50-60%). Für Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand (KPS > 60%, Bilirubin < 3 ULN) steht nab-P+Gem zur Verfügung. Die Kombination Gemcitabin/Erlotinib würde laut Oettle im Gesamtkollektiv nur einen geringen Überlebensvorteil bringen, dieser sei lediglich für Patienten mit einem Rash ausgeprägter. Für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (KPS 90-100%, Bilirubin ≤ 2 ULN) stehen zwei Behandlungskonzepte zur Verfügung: nab-Paclitaxel+Gemitabin und Folfirinox.

Wie Oettle weiter ausführte, lieferten die Daten der MPACT-Phase-III-Studie (7) eine Reihe interessanter Erkenntnisse. Unter anderem konnte gezeigt werden, dass bereits nach wenigen Tagen mit der Kombination aus nab-P+Gem im PET-CT eine metabolische Remission erreicht werden konnte (8). Patienten mit metabolischer Remission hatten ein medianes Überleben von 20,1 Monaten, Patienten mit einer inkompletten metabolischen Remission hingegen nur von 10,2 Monaten. Dies, so Oettle, sei ein wichtiger Marker, der für die Entwicklung weiterer Therapiekonzepte genutzt werden kann. Beispielsweise könnte es über diesen Weg gelingen, Patienten mit schlechter Prognose zu identifizieren, die einem anderen Behandlungspfad zugeführt werden müssen.

Ein weiterer prädiktiver Parameter ist der CA19-9-Abfall. Patienten mit einem CA19-9-Abfall von ≥ 20% während der Studie wiesen unter nab-P+Gem ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 13,2 Monaten auf, was deutlich über dem medianen Überleben im Gesamtkollektiv liegt. Dabei scheint schon ein geringer Abfall von CA19-9 für die Patienten prognostisch relevant zu sein (9). Ein weiterer interessanter Aspekt der Analyse war, dass Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand (KPS 70-80%) ebenfalls von der Kombination aus nab-P+Gem profitierten, ebenso wie Patienten mit Lebermetastasen und mehr als 3 Metastasenlokalisationen, obwohl

diese per se eine schlechte Prognose haben (10).

Patienten, die einer Zweitlinientherapie zugeführt werden konnten, hatten einen deutlichen Überlebensvorteil und erreichten ein längeres progressionsfreies Überleben (PFS) im Vergleich zu den Patienten, die nach Primärtherapie keine Zweitlinientherapie erhalten haben (OS in der nab-P+Gem-Gruppe 12,8 Monate mit Zweitlinientherapie vs. 6,2 Monate ohne Zweitlinientherapie, PFS 7,3 vs. 3,9 Monate) (11). In erster Linie qualifizieren sich Patienten mit gutem Performance-Status für die Second-Line.

Nach einer italienischen Registerstudie mit 250 Patienten (12) erhielten 55,2% der Patienten eine Zweitlinientherapie. Nach einer Erstlinientherapie mit nab-P+Gem waren als Behandlungskonzepte in der zweiten Linie Folfiri, Folfox/Xelox, Folfirinox oder BSC eingesetzt worden. Patienten mit einer Zweitlinientherapie lebten nach Beginn der Zweitlinientherapie im Median noch 4,7 Monate im Vergleich zu 2,6 Monaten mit BSC. Für eine Zweitlinientherapie mit Folfirinox qualifizierten sich nur die Patienten, die sich nach der Erstlinientherapie noch in einem guten Allgemeinzustand befanden und lebten im Median noch 5,2 Monate nach Beginn der Zweitlinientherapie. Oettle: „Deshalb sollten wir verstärkt darauf achten, Patienten durch entsprechende begleitende supportive Maßnahmen wie z.B. Ernährungstherapie während der Behandlungszeit in einem besseren Allgemeinzustand zu halten.“

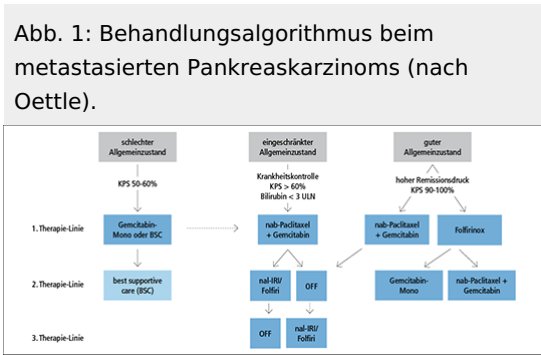
Die Zweitlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms wurde in der CONKO003-Studie schon sehr früh randomisiert untersucht (13). In dieser Studie konnte mit dem OFF-Regime ein medianes Überleben von 5,9 Monaten in der zweiten Therapielinie erzielt werden im Vergleich zu 3,3 Monaten in der Kontrollgruppe, die mit 5-FU/Folinsäure (LV) behandelt wurde. Patienten, die 5-FU/LV erhalten hatten, erzielten wiederum ein besseres Überleben als die mit mFolfox-6 therapierten Patienten. Deshalb hat sich aus Sicht von Oettle das OFF-Regime in der Zweitlinie etabliert. Für Patienten, die nach einer Erstlinientherapie mit nab-P+Gem eine Neurotoxizität entwickelt haben, steht als Alternative das für die Zweitlinientherapie des Pankreaskarzinoms nach Gemcitabin-Versagen zugelassene liposomale Irinotecan (nal-IRI) zur Verfügung. In der Phase-III-Studie NAPOLI-1 (14) zeigte nal-IRI in Kombination mit 5-FU/LV eine signifikante Verbesserung des OS gegenüber dem 5-FU/LV (6,1 vs. 4,2 Monate; HR=0,67) und des PFS (3,1 vs. 1,5 Monate; HR=0,56; p=0,0001). In besonderem Maße profitieren Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand, berichtete Oettle. Die Nebenwirkungsrate sei moderat. Im Vordergrund stehen Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und eine etwas höhere Hämatoxizität als unter Gemcitabin.

Daraus ergibt sich für Oettle folgende Behandlungssequenz für das metastasierte Pankreaskarzinom:

- Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand kann eine Gemcitabin-Monotherapie angeboten werden oder eine BSC unter palliativen Gesichtspunkten.
- Für Patienten mit gutem und eingeschränktem Allgemeinzustand bietet sich nab-P+Gem als Erstlinientherapie an und in der Second-Line nal-IRI+5-FU/LV oder Folfiri – für jene Patienten, die unter der Erstlinientherapie eine Neurotoxizität entwickelt haben – sowie das OFF-Schema (Oxaliplatin 5-FU/LV) für die Patienten, bei denen sich in der Erstlinientherapie keine Neurotoxizität gezeigt hat.
- Für Patienten, die Folfirinox als Erstlinientherapie bekommen haben, bleiben in der Second-Line eine Gemcitabin-Monotherapie oder nab-P+Gem als Optionen übrig, abhängig vom

Allgemeinzustand und Therapiewunsch.

Aktuell prüft die PANTHEON-Studie der AIO die Behandlungssequenz OFF gefolgt von IFF vs. IFF gefolgt von OFF nach Erstlinientherapie mit nab-P+Gem. Die Studie ist auf Nichtunterlegenheit ausgerichtet und soll zeigen, welche Sequenz am besten geeignet ist, um die Toxizität in der Second-Line zu managen.



Tumorregister Pankreaskarzinom: nab-P+Gem wird am häufigsten eingesetzt

Das Tumorregister Pankreaskarzinom, das Dr. Norbert Marschner, Freiburg vorstellte, ist offen, prospektiv, nicht-interventionell und qualitätskontrolliert. Alle Patienten werden zu Beginn ihrer Erkrankung aufgenommen. Dokumentiert werden Patienten- und Tumorcharakteristika, die systemische Behandlung, Radiotherapien und Operationen sowie Outcome-Daten und Patient-reported Outcomes (PROs) über alle Therapiesequenzen. Marschner präsentierte die Daten von bisher 819 auswertbaren Patienten aus 102 Zentren (91 onkologische Schwerpunktpraxen, 11 Kliniken). Alle Patienten hatten eine Erstlinientherapie erhalten, 259 (31,6%) erreichten eine zweite Therapielinie. Das mediane Alter lag bei 70 Jahren (39-94 Jahre). Anders als bei vielen anderen Tumorerkrankungen waren die meisten Patienten schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG PS 0: 37%; ECOG PS 1: 52%, ECOG PS 2: 11%). Die Mehrzahl hatte mindestens eine Begleiterkrankung (82%), bei 27% war der Charlson-Score ≥ 1 .

Lebensqualität im Fokus

Nicht-interventionelle Studien (NIS) unter Schirmherrschaft der AIO untersuchen primär die Lebensqualität bei verschiedenen Tumorentitäten. Die NIS QoLiXane ist die weltweit größte Studie beim Pankreaskarzinom zur Erfassung der Lebensqualität. Untersucht wird die Lebensqualität bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom, die eine Erstlinientherapie mit nab-P+Gem bekommen (n=600). Primärer Endpunkt ist der Anteil der Patienten, die nach 3 Monaten eine erhaltene Lebensqualität haben. Das Besondere an der Studie ist die Dokumentation des Krankheitsverlaufs unter Therapie, die Erhebung der Lebensqualität und – als ein neuer Aspekt – die Sammlung des Tumormaterials der Patienten zur Unterstützung translationaler Forschungsprojekte, berichtete Prof. Dr. Salah-Eddin Al-Batran, Frankfurt am Main. Es wurden bislang 446 Patienten rekrutiert (Stand 21.11.2016). Bei 252 Patienten (56,5%) konnten bereits Tumorblöcke gesammelt werden. Insgesamt sind 94 Zentren beteiligt (51 niedergelassene Onkologen; 15 universitäre Einrichtungen und 28 Kliniken).

Die meisten Patienten (41%) erhielten als Erstlinientherapie nab-P+Gem. Marschner: „Das zeigt den hohen Stellenwert dieses Schemas in der Erstlinientherapie.“ 24% der Patienten bekamen Gemcitabin und 23% Folfirinox. Patienten, die Folfirinox erhalten hatten, waren mit im Median 59 Jahren deutlich jünger als das Gesamtkollektiv. Sie befanden sich auch in einem besseren Allgemeinzustand als die Patienten, die in der Erstlinie mit nab-P+Gem oder Gem mono behandelt wurden. 47% der Patienten, die Folfirinox firstline erhielten, hatten einen ECOG PS 0 und 81% einen Charlson-Score 0. In der nab-P+Gem-Gruppe lag das mediane Alter bei 71 Jahren, der Anteil der Patienten mit ECOG PS 0 lag bei 38%, 75% hatten einen Charlson-Score 0. Patienten, die Gem mono bekommen haben, waren im Median 77 Jahre alt (ECOG PS 0: 29%, Charlson-Score 0: 63%).

Die Ansprechraten waren in der „real life“-Situation mit nab-P+Gem und mit Folfirinox ähnlich hoch, berichtete Marschner (CR oder PR: 30,2% für nab-P+Gem vs. 28,7% für Folfirinox). Das mediane PFS nach Erstlinientherapie lag im Gesamtkollektiv bei 5,3 Monaten (4,9-5,8), mit nab-P+Gem bei 5,6 (5,4-6,3) vs. 6,6 mit Folfirinox und 4,4 (3,5-5,2) mit Gemcitabin. Marschner: „Obwohl sich in der mit nab-P+Gem behandelten Gruppe mehr ältere Patienten und mehr Patienten in einem eingeschränkten Allgemeinzustand befanden, betrug der Unterschied im PFS zur Folfirinox-Gruppe nur 1 Monat.“ Man dürfe gespannt sein auf die finale multivariate Analyse, die zeigen wird, ob der PFS-Unterschied unabhängig von Alter und Komorbidität ist, sagte Marschner.

Auch das OS war mit 8,8 Monaten (8,0-9,6) für nab-P+Gem und 11,3 (10,0-13,4) für Folfirinox in der „real life“-Situation trotz deutlich höherem Alter und häufigerer Komorbidität nicht zu dem in randomisierten klinischen Studien unterlegen. Die finale Analyse wird auch hier zeigen, ob der

OS-Unterschied zwischen Folfirinox und nab-P+Gem unabhängig ist von Alter und Komorbidität.

[Lesen Sie hier den Part des Summit zum NSCLC](#)

Literatur:

- (1) Bailey P et al. *Nature* 2016;531, 47-52
- (2) Gillen S et al. *PLoS Med* 2010
- (3) Petrelli F et al. *Ann Oncol* 2015
- (4) Suter M et al. *Lancet Oncol* 2016
- (5) Mukherjee S et al. *Lancet Oncol* 2013
- (6) Hammel P et al. *JAMA* 2016
- (7) von Hoff DD et al. *N Engl J Med* 2013
- (8) Ramanathan RK et al. *ESMO Abstract* 743P
- (9) Chiorean G et al. *Ann Oncol* 2016
- (10) Goldstein D et al. *ASCO GI* 2014, Abstr. 178
- (11) Goldstein G et al. *ASCO GI* 2016, Abstr. 333
- (12) Giordano G et al. *ASCO* 2016, Abstr. 4120
- (13) Oettle H et al. *J Clin Oncol* 2014
- (14) Wang-Gillam A et al. *Lancet* 2016