

Pankreaskarzinom 2018 – reif für personalisierte Therapiekonzepte?

Autoren

Ole Simon, Georg Beyer, Ujjwal M. Mahajan, Julia Mayerle

Institut

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum München, Ludwig-Maximilians-Universität, München

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0542-4310>

Dtsch Med Wochenschr 2018; 143: 1109–1112

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 0012-0472

WAS IST NEU?

Epidemiologie In Deutschland werden im Jahr 2018 schätzungsweise 19 000 Menschen an einem Pankreaskarzinom erkranken. Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) aller Pankreaskarzinompatienten liegt mit rund 6 % sehr niedrig und die potenziell kurative Operation ist nur bei 15–20 % der Erkrankten möglich. Durch häufigeren Einsatz und Kombination systemischer Chemotherapeutika konnte in den letzten Jahren eine verbesserte Lebenserwartung erreicht werden.

Resektables Stadium Nach vollständiger operativer Resektion eines Pankreaskarzinoms trägt eine adjuvante Chemotherapie zur Verlängerung des Gesamtüberlebens bei. Mittel der Wahl sind Gemcitabin oder 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FS). Kürzlich konnte für die Kombination aus Gemcitabin

und Capecitabin (Gem-Cap) eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie gezeigt werden. Für den Einsatz einer adjuvanten Radiochemotherapie gibt es derzeit keine Empfehlung.

Borderline-resektables Stadium Eine neoadjuvante Therapie hat bei Pankreaskarzinomen außerhalb klinischer Studien keinen Stellenwert. Eine Ausnahme stellen borderline-resektable Pankreaskarzinome dar.

Fortgeschrittenes Stadium (M1) Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom profitieren von einer Chemotherapie. Für Patienten mit gutem ECOG-Status konnte kürzlich in 2 Phase-III-Studien eine signifikante Lebenszeitverlängerung durch die Kombination aus Gemcitabin plus nab-Paclitaxel (Gem-Nab) sowie durch das Kombinationsschema aus Folinsäure, 5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin (FOLFIRINOX) gezeigt werden. In der Zweitlinie steht nanoliposomales Irinotecan oder Oxaliplatin kombiniert mit 5FU/FS (OFF) zur Verfügung.

Personalisierte Therapien Die molekulare Charakterisierung des Pankreaskarzinoms hat Fortschritte gemacht und bietet schon heute Ansätze zur personalisierten Medizin. Bei gutem ECOG-Status sollte vor Zweitlinientherapie eine MSI-H/dMMR-Analyse erfolgen, um den möglichen Einsatz einer Checkpoint-Inhibitor-Therapie zu evaluieren. Bei BRCA-Mutationen kann die Gabe von PARP-Inhibitoren vielversprechend sein.

Epidemiologie

In Deutschland werden im Jahr 2018 etwa 19 000 Menschen an einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas erkranken [1]. Während die Zahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle seit Jahren stetig zunimmt, bleibt die 5-JÜR aller Erkrankten mit insgesamt rund 6 % schlecht. Maligne Neubildungen des Pankreas werden oft erst in fortgeschrittenen, nicht operablen Stadien erkannt, sodass nur bei 15–20 % der Patienten eine potenziell kurative Behandlung durch chirurgische Resektion des Karzinoms möglich ist. Durch den häufigeren Einsatz systemischer Chemotherapie und durch die Kombination verschiedener Chemotherapeutika, wie z. B. Gem-Nab [2] oder FOLFIRINOX [3], hat sich zuletzt die 1-JÜR beim nicht resektablen Pankreaskarzinom gebessert. Zudem erlauben verbesserte chirurgische Möglichkeiten häufiger die potenziell kurative Resektion, wobei die 5-JÜR nach alleiniger Operation nach wie vor weniger als 10 % beträgt. Durch den Einsatz adjuvanter Chemotherapie

konnte die 5-JÜR nach operativer Resektion mittlerweile auf etwa 16–26 % angehoben werden [4].

Klinische Relevanz

Die Inzidenz des Pankreaskarzinoms steigt seit Jahren an, während die 5-JÜR mit nur rund 6 % aller Erkrankten weiterhin sehr schlecht ist. Eine prinzipiell kurative Therapie ist nur durch operative Resektion möglich. Eine adjuvante Chemotherapie verlängert das Gesamtüberleben. Für nicht operable Patienten hat zuletzt die Kombination verschiedener Chemotherapeutika einen Überlebensvorteil erbracht.

Resektables Stadium

In der Diagnostik des Pankreaskarzinoms werden die Endosonografie und die CT zur präoperativen Beurteilung der Tumorausbreitung und der Resektabilität bevorzugt eingesetzt. Bei einer potenziell resektablen, in der Bildge-

bung eindeutig karzinomverdächtigen Pankreasraumforderung sollte die primäre operative Resektion nicht durch eine endosonografisch gesteuerte Biopsie verzögert werden [5, 6]. Falls eine Operation nicht möglich erscheint, ist vor Einleitung einer spezifischen palliativen Therapie die bioptische Sicherung der Diagnose jedoch obligat. Auch vor einer neoadjuvanten Therapie, die nur im Rahmen klinischer Studien (z. B. NEONAX oder NEOLAP) erfolgen sollte, wird eine bioptische Sicherung empfohlen. Nach neoadjuvanter Therapie soll die Tumorausbreitung operativ exploriert werden, da mittels Bildgebung das therapeutische Ansprechen unterschätzt wird. Liegen Fernmetastasen vor, verbessert die Resektion des Primärtumors die Prognose nicht.

Mehrere randomisierte Phase-III-Studien zeigen, dass das krankheitsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben beim lokal begrenzten, resektablen Pankreaskarzinom durch eine adjuvante Chemotherapie im Vergleich zu alleiniger Operation signifikant verlängert werden. So ist beim lokal begrenzten Pankreaskarzinom die chirurgische Resektion mit anschließender adjuvanter Chemotherapie entweder mit Gemcitabin (CONKO-001-Studie) oder mit 5FU/FS (ESPAC-1-Studie) derzeit Therapie der Wahl. Dabei führen beide Therapieprotokolle zu gleichwertiger Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (ESPAC-3-Studie) [4]. Die kürzlich erschienene ESPAC-4-Studie zeigte, dass die adjuvante Kombination aus Gem-Cap im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie bei vergleichbaren Nebenwirkungen das Gesamtüberleben weiter verlängert [7]. Die Daten der AFACT-Studie (Gem-Nab in der Adjuvanz) werden für 2019 erwartet, Daten zu FOLFIRINOX in der Adjuvanz wahrscheinlich erst 2021.

Für den Nutzen einer adjuvanten Radiochemotherapie nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms gibt es derzeit keine sichere Evidenz, sodass eine solche außer im Rahmen von Studien nicht durchgeführt werden sollte. Aktuell befindet sich eine Phase-III-Studie, die den Nutzen einer Radiochemotherapie für Patienten mit reseziertem Pankreaskopfkarcinom untersucht, in der Rekrutierungsphase (RTOG 0848/EORTC).

Klinische Relevanz

Liegt ein operables Tumorstadium vor, soll primär eine chirurgische Resektion erfolgen. Die anschließende adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin oder 5FU/FS gilt derzeit als Therapiestandard. Die Kombination aus Gem-Cap scheint das Gesamtüberleben weiter zu verlängern. Eine postoperative Radiochemotherapie sollte nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen.

Borderline-resektables Stadium

Für Patienten mit nicht eindeutig resektabler Tumorausbreitung („borderline-Resektabilität“) gibt es aufgrund heterogener Studienergebnisse derzeit keine klare Therapieempfehlung. Die Behandlungsführung durch ein tertiäres Referenzzentrum mit ausreichend hoher Fallzahl und im Rahmen klinischer Studien (z. B. CONKO-007) wird in aktuellen Leitlinien ausdrücklich empfohlen [5, 6, 8]. Die vergleichende, retrospektive Analyse von Studiendaten deutet beim borderline-resektablen Pankreaskarzinom einen Überlebensvorteil für Patienten an, die mit einer neoadjuvanten Tumorthherapie behandelt wurden [9]. Außerhalb von Studien gilt beim borderline-resektablen Pankreaskarzinom die Chemotherapie (Gemcitabin oder FOLFIRINOX für 3 Monate), gefolgt von einer Radiochemotherapie als Standard, sofern der ECOG-Status des Patienten dies zulässt [8]. Dabei scheinen nur Patienten von der Radiochemotherapie zu profitieren, bei denen unter der Chemotherapie keine Fernmetastasen auftreten. Bei Tumorregredienz unter Therapie sollte immer eine Resektion angestrebt werden (► **Abb. 1**).

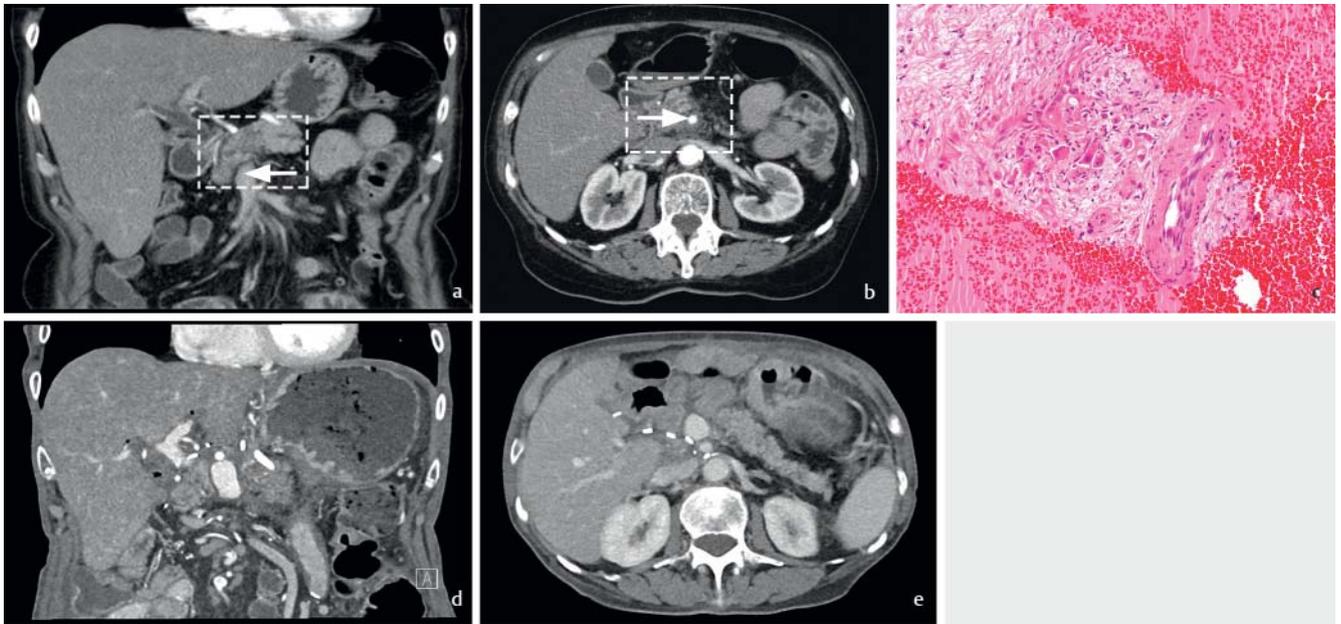
Klinische Relevanz

Patienten mit borderline-resektablem Pankreaskarzinom sollten möglichst in klinischen Studien behandelt werden. Außerhalb von Studien ist die neoadjuvante Chemotherapie (Gemcitabin oder FOLFIRINOX), gefolgt von Radiochemotherapie und anschließender Operation eine geeignete Option.

Fortgeschrittenes Stadium (M1)

Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Pankreaskarzinom benötigen häufig vor dem Beginn einer systemischen Chemotherapie die endoskopische Einlage eines selbstexpandierenden Metallstents (fully covered self-expandable metal stent; fc-SEMS) zur Ableitung der Gallenwege. Auch Magenausgangs- und Duodenalstenosen werden, wenn möglich, endoskopisch mit SEMS versorgt. Als Alternativen stehen die perkutane endoskopische Jejunostomie sowie die endosonografisch gestützte oder chirurgische Gastroenterostomie zur Verfügung [10]. Im palliativen Setting kann bei therapierefraktären Schmerzen die interventionelle Blockade des Ganglion coeliacum oder eine thorakoskopische Splanchniektomie zur Schmerzkontrolle führen [10].

Für Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom ist die Monotherapie mit Gemcitabin erste Wahl: Gemcitabin führt in diesen Tumorstadien gegenüber 5-FU zu besserer Symptomkontrolle sowie zu einem leichten Überlebensvorteil. Eine mögliche Erweiterung stellt die Kombination aus Gemcitabin und Erlotinib, eines selektiven Inhibitors der Tyrosinkinase-Domäne des EGF-Rezeptors, dar. Zeichen eines Therapie-



► **Abb. 1** Lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom einer 73 Jahre alten Frau. **a** Initiales Staging-CT: Raumforderung im Bereich des Pankreaskopfes (gestrichelter Kasten) mit Ummauerung der V. mesenterica superior (Pfeil); Einstufung als primär irresektabel. **b** Initiales Staging-CT: Raumforderung im Bereich des Pankreaskopfes (gestrichelter Kasten) mit Ummauerung der A. mesenterica superior (Pfeil); Einstufung als primär irresektabel. **c** Histologische Sicherung der Diagnose: Aufbereitung des Endosono-Feinnadelpunktats mit Nachweis eines gering differenzierten Adenokarzinoms im Bereich des Pankreas. Nach Chemotherapie mit FOLFIRINOX operative Exploration und Entscheidung zur operativen Resektion. **d** In der postoperativen CT (hier koronale Ebene) 2 Jahre später sowie histologisch im Resektat kein Tumor mehr nachweisbar (ypT0pN0). **e** In der postoperativen CT (hier axiale Ebene) 2 Jahre später sowie histologisch im Resektat kein Tumor mehr nachweisbar (ypT0pN0).

ansprechens ist ein Akne-ähnlicher Hautausschlag. Bleibt dieser aus, sollte die Erlotinibtherapie aufgrund fehlenden Therapieansprechens beendet werden [5]. Außerdem wurden für die Kombinationen Gem-Nab sowie FOLFIRINOX signifikante Verlängerungen des Gesamtüberlebens gegenüber Gemcitabin-Monotherapie nachgewiesen, gleichwohl beide Therapieschemata mehr therapieassoziierte Nebenwirkungen hervorrufen [2, 3]. Studien zum direkten Vergleich von Gem-Nab mit FOLFIRINOX liegen aktuell nicht vor, sodass beide Therapieregime bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom und gutem ECOG-Status eine wichtige Alternative zur Gemcitabin-Monotherapie sind. Kommt es unter Erstlinientherapie mit Gemcitabin zu einem Krankheitsprogress, bietet die anschließende Chemotherapie mit nanoliposomalem Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FS einen Überlebensvorteil (NAPOLI-1-Studie) [11].

Klinische Relevanz

Lokale Komplikationen eines nicht operablen Pankreaskarzinoms wie Cholestase oder Duodenalstenosen sollten möglichst endoskopisch mit fc-SEMS versorgt werden. Standard in der palliativen Chemotherapie ist Gemcitabin. Für Patienten mit gutem ECOG-Status stehen mit Gem-Nab oder FOLFIRINOX aggressivere Therapieprotokolle zur Verfügung. Bei Progress unter Gemcitabintherapie ist die Behandlung mit nanoliposomalem Irinotecan und 5-FU/FS oder die Gabe von OFF eine neue Option.

Personalisierte Therapien

Ein wesentlicher Fortschritt für die Tumorthherapie ist die Therapieevaluation und die Zulassung von Pembrolizumab, einem monoklonalen PD-1-Antikörper, für die Behandlung von Tumoren mit Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder mit defizientem Mismatch-Repair (dMMR). In einer 1-armigen Studie an 86 Patienten mit verschiedenen, metastasierten Karzinomen mit MSI-H oder dMMR wurde nach Progress unter Erstlinientherapie Pembrolizumab eingesetzt. Hierdurch konnte bei 75 % der Patienten eine Tumorkontrolle erreicht werden [12]. Diese Daten sind auch für die klinische Praxis vielversprechend und MSI-H/dMMR sollte immer dann bestimmt werden, wenn eine Zweitlinien-Chemotherapie erwogen wird. Die Gabe von Checkpoint-Inhibitoren in unselektierten Pankreaskarzinompatienten ist hingegen enttäuschend. Möglicherweise könnte die Modulation der Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) z. B. durch Indoximod das Ansprechen auf konventionelle Chemotherapie erhöhen (NCT02472977 Studie).

Integrierte genomweite Analysen haben molekulare Subtypen des Pankreaskarzinoms beschrieben [13]. Um aus diesen Daten individualisierte Therapieansätze ableiten zu können, ist eine frühzeitige molekulare Diagnostik und die Diskussion in einem klinischen Tumorboard essenziell. Ziel muss dabei sein, geeignete Patienten in „Basket-Trials“ tumorspezifisch mit einer personalisierten

Therapie zu behandeln. Ein heute schon umsetzbarer Ansatz ist die Gabe von PARP-Inhibitoren wie Veliparib bei Patienten mit BRCA Mutationen [14]. Laufende Phase-II-Studien (z. B. POLO oder SWOG1513) müssen einen möglichen Nutzen für den klinischen Einsatz zeigen. Immer wichtiger werden adaptive Studiendesigns, die durch die FDA und das NICE vermehrt gefördert werden (z. B. PANCAN oder Primus-001).

Das „Tumor Microenvironment“ vermittelt Therapieresistenz bei Pankreaskarzinompatienten. Um diese durch Reduktion der Stromabarriere zu überwinden, stellt die Gabe von Hyaluronsäure (PEGPH20) einen aktuellen Ansatz dar [15]. Eine Phase-III-Studie, in der PEGPH20 in Kombination mit Nab-Paclitaxel getestet wird, soll den Therapievorteil belegen (NCT02715804).

Klinische Relevanz

Durch molekulare Charakterisierung und die Identifizierung von Biomarkern konnten außergewöhnliche Therapieerfolge in sehr kleinen Patientenkohorten gezeigt werden. Ziel muss es sein, durch konsequente und frühzeitige molekulare Stratifizierung möglichst viele derjenigen Patienten zu identifizieren, die von einer individualisierten Therapie profitieren. Hier helfen adaptives Studiendesign und sinnvoll stratifizierte molekulare Diagnostik.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren



Dr. med. Ole Simon

ist Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II am Universitätsklinikum München, Ludwig-Maximilians-Universität, München.
ole.simon@med.uni-muenchen.de



Dr. med. Georg Beyer

ist Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II am Universitätsklinikum München, Ludwig-Maximilians-Universität, München.
georg.beyer@med.uni-muenchen.de



Ujjwal M. Mahajan, PhD

ist Post-doctoral Fellow an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II am Universitätsklinikum München, Ludwig-Maximilians-Universität, München.
ujjwal_mukund.mahajan@med.uni-muenchen.de



Prof. Dr. med. Julia Mayerle

ist Direktorin der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II am Universitätsklinikum München, Ludwig-Maximilians-Universität, München.
julia.mayerle@med.uni-muenchen.de

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Julia Mayerle

Direktorin Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum der LMU München-Großhadern
Marchioninstr. 15, 81377 München
julia.mayerle@med.uni-muenchen.de

Literatur

- [1] Zentrum für Krebsregisterdaten und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: Robert Koch-Institut; 2017
- [2] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691 – 1703
- [3] Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817 – 1825
- [4] Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1073 – 1081
- [5] Seufferlein T, Porzner M, Becker T et al. S3-guideline exocrine pancreatic cancer. *Z Gastroenterol* 2013; 51: 1395 – 1440
- [6] Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 1028 – 1061
- [7] Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 1011 – 1024
- [8] Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (5): v56 – v68
- [9] de Geus SW, Evans DB, Bliss LA et al. Neoadjuvant therapy versus upfront surgical strategies in resectable pancreatic cancer: A Markov decision analysis. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1552 – 1560
- [10] Stark A, Hines OJ. Endoscopic and operative palliation strategies for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2015; 42: 163 – 176
- [11] Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 545 – 557
- [12] Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409 – 413
- [13] Bailey P, Chang DK, Nones K et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* 2016; 531: 47 – 52
- [14] O'Reilly EM, Lee JW, Lowery MA et al. Phase 1 trial evaluating cisplatin, gemcitabine, and veliparib in 2 patient cohorts: Germline BRCA mutation carriers and wild-type BRCA pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer* 2018; 124: 1374 – 1382
- [15] Hingorani SR, Zheng L, Bullock AJ et al. HALO 202: Randomized Phase II Study of PEGPH20 Plus Nab-Paclitaxel/Gemcitabine Versus Nab-Paclitaxel/Gemcitabine in Patients With Untreated, Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2018; 36: 359 – 366