

Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom

# Gegenwärtige und zukünftige Behandlungsoptionen

Obwohl unser Verständnis über die molekularbiologische Entwicklung des Pankreaskarzinoms zugenommen hat, sind die Möglichkeiten diese Erkenntnisse im klinischen Alltag umzusetzen noch limitiert. Die Entwicklung neuer Substanzen in Ergänzung zur klassischen systemischen Chemotherapie und die Etablierung prädiktiver Biomarker bleiben zukünftige Herausforderungen. Dieser Artikel bietet einen Überblick über gegenwärtige und zukünftige Behandlungsoptionen beim metastasierten Pankreaskarzinom.



**Bien que notre compréhension sur le développement en biologie moléculaire du cancer du pancréas a augmenté, les options à mettre en œuvre ces résultats dans la pratique clinique sont encore limitées. Le développement de nouvelles substances, en plus de la chimiothérapie systémique traditionnelle et l'établissement de biomarqueurs prédictifs demeurent des défis futurs. Cet article donne un aperçu des options de traitement actuelles et futures dans le cancer du pancréas métastatique.**

Das Pankreaskarzinom stellt in Europa die zehnthäufigste Krebserkrankung sowie die fünfhäufigste krebisbedingte Todesursache dar. Im Jahre 2012 gab es in Europa 78 700 Neuerkrankungen und 77 900 Todesfälle. Die Prognose des Pankreaskarzinoms ist mit einem Dreijahresüberleben von unter 5% sehr schlecht. Die jährliche Inzidenz für ein Pankreaskarzinom beträgt rund 10 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner in der Schweiz (1). Im frühen Stadium der Erkrankung stellt die Operation die einzig potentiell kurative Behandlungsoption dar. Bei Diagnosestellung sind jedoch rund 85% der Pankreaskarzinome lokal fortgeschritten oder metastasiert und somit nicht mehr kurativ operabel. Binahe alle Patienten mit einem Pankreaskarzinom in einem inoperablen Stadium sterben an ihrer Erkrankung.

## Die Gegenwart: Wo stehen wir in der Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms

Die systemische Chemotherapie ist die Hauptstütze in der Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms; durch sie kann ein signifikanter Überlebensvorteil erreicht werden. Gemcitabine ist als Monosubstanz wie auch in Kombination seit 1997 eine Schlüsselsubstanz in der Behandlung des Pankreaskarzinoms. In den vergangenen zwei Dekaden wurden im Rahmen zahlreicher Phase III Studien verschiedenste Kombinationspartner für Gemcitabine getestet (Tab. 1). Die Studie von Moore MJ et al. (2) konnte erstmals einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Patienten, die mit der Kombination von Gemcitabine plus Erlotinib

versus Gemcitabine allein behandelt wurden, zeigen (medianes Überleben 6.24 Monate versus 5.91 Monate). Aufgrund dieser Studie erfolgte in den USA die Zulassung von Gemcitabine in Kombination mit Erlotinib. Die klinische Relevanz war jedoch aufgrund des marginalen Vorteils in der Gesamtpopulation eingeschränkt. In einer Subgruppenanalyse von Patienten, die innerhalb der ersten Therapiewochen ein Exanthem  $\geq$  Grad 2 entwickelten, zeigte aber eine klinisch relevante Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens auf 10.5 Monate.

Conroy et al. (3) gelang 2011 ein Durchbruch in der Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms. In einer selektionierten Gruppe von Patienten (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0–1,  $\leq$  76 Jahren, normwertiges Bilirubin) wurde die Therapie mit 5-Fluorouracil, Oxaliplatin und Irinotecan (FOLFIRINOX) zum neuen Standard in der Erstlinientherapie. Die Kombinationstherapie mit FOLFIRINOX war dem bisherigen Standard mit Gemcitabine in dieser multizentrischen, randomisierten Phase II-III Studie deutlich überlegen. Erstmals konnte ein medianes Gesamtüberleben von knapp einem Jahr (11.1 Monate versus 6.8 Monate) erzielt werden. Trotz signifikant höherer Rate an Grad 3–4 Toxizitäten (insbesondere Neutropenie, febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, Diarrhoe und sensorische Neuropathie) konnte in der FOLFIRINOX Gruppe ein signifikanter Anstieg der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Lebensqualität beobachtet werden (4).

Kurze Zeit später berichteten von Hoff et al. von einer internationalen randomisierten Phase III Studie (Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Clinical Trial (MPACT)), die Gemcitabine mono versus Gemcitabine plus Albumin-gebundenes Paclitaxel (nab-Paclitaxel) an 861 Patienten untersuchte (5). Durch das Hinzufügen von nab-Paclitaxel konnte ein signifikant gesteigertes medianes Gesamtüberleben von 8.5 versus 6.7 Monaten erzielt werden. Zudem konnte in einer kürzlich publizierten Subgruppenanalyse der MPACT Studie gezeigt werden, dass insbesondere Patienten mit prognostisch ungünstigen Markern (erhöhtem CA19.9 ( $\geq$  des Medians in der Studie) und einer Neutrophilen-zu-Lymphozyten Ratio von  $\geq$  5) von der Kombinationstherapie profitierten (6).

Dr. med. univ. Thomas Winder  
Zürich

Erfreulicherweise gibt es nun nach einer langen Phase von negativen Studien beim Pankreaskarzinom zwei Studien mit signifikantem Überlebensvorteil, die den klinischen Alltag in der Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms verändert haben. Bis dato sind noch keine validierten Biomarker in der klinischen Praxis verfügbar, die eine Patientenselektion ermöglichen würden. Somit müssen Patienten vorerst anhand klinischer Kriterien (beispielsweise ECOG Performance Status, Begleiterkrankungen, Alter) für die entsprechenden Therapieoptionen ausgewählt werden.

**Die Zukunft: Was sind potentielle zukünftige Behandlungsoptionen beim metastasierten Pankreaskarzinom**

Neben der klassischen Chemotherapie wird es zukünftig beim metastasierten Pankreaskarzinom eine Vielzahl neuer therapeutischer Ansätze geben. Diese Behandlungsoptionen zielen insbesondere auf wesentliche Trigger der Tumorentstehung und Progression wie beispielsweise das Immunsystem, das DNA Reparatursystem, die Signaltransduktion und die Tumorphoxie ab.

**Immuntherapien**

Die Immuntherapie ist spätestens seit der Entwicklung beim Melanom und beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom zum hot topic in der Onkologie geworden. Beim metastasierten Pankreaskarzinom wurde eine komplexe Immuntherapie im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten Phase II Studie bei vorbehandelten Patienten getestet. Diese Studie bestand aus drei immunmodulierenden Substanzen: GVAX® – eine allogene Zelllinie die Granulocyten–Macrophagen Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF) herstellt – wurde als Tumorimpfstoff benutzt. Um zusätzlich eine antigen-spezifische Immunantwort (gegen Mesothelin) zu stimulieren, wurde als Adjuvans ein bakterieller Wirkstoff (Listerien) benutzt. Darüber hinaus wurde niedrig dosiertes Cyclophosphamid zur Blockade von immunsupprimierenden regulatorischen T-Zellen benutzt. In dieser Studie konnte erstmals ein signifikanter Überlebensvorteil von median 6.1 versus 3.9 Monaten (p=0.02) zugunsten der Immuntherapie gezeigt werden (7). Die hier beschriebene Immuntherapie führte zu einer Hochregulation von immunsuppressiven Signaltransduktionswegen (PD-1/PD-L1) und bietet somit eine starke Rationale zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren, die die PD-1/PD-L1 Achse blockieren (8). Dies wird nun in prospektiven klinischen Studien getestet.

**Zielgerichtete molekulare Therapie**

Eine umfassende molekulare Charakterisierung des Pankreaskarzinoms mittels next generation sequencing führte zu umfassenden Einblicken in die Signalwege des Pankreaskarzinoms, welche nun für therapeutische Interventionen und zur Patientenselektion genutzt werden können. Pankreaskarzinome mit defektem DNA Reparaturmechanismus könnten von zielgerichteten Therapien profitieren. Mittels molekularer Charakterisierung des Tumors (whole genome sequencing) konnte eine Signatur von Patienten mit einer DNA Reparaturdefizienz erstellt werden (beispielsweise Inaktivierung von BRCA1, BRCA2, oder PALB2). Im Rahmen einer prospektiven Observationsstudie konnte bei fünf von acht Patienten mit entsprechender DNA Reparaturdefizienz mit Cisplatin-basierter Therapie ein Ansprechen beobachtet werden (9). Darüber hinaus gibt es erste Hinweise dafür, dass diese Patienten von einer PARP (Poly-(ADP-ribose)-Polymerase 1) Inhibition profitieren könnten (10). Prospektive klinische Studien sind bereits initiiert, um Platin-Analoga oder PARP Inhibitoren bei Patienten mit Pankreaskarzinom und DNA Reparaturdefizienz zu untersuchen.

**Induzierbare Tumornormoxie**

Die Tumorphoxie ist ein weiterer Mechanismus, der beim Pankreaskarzinom verschiedenste Signalwege induziert, welche zu einem aggressiveren Tumorverhalten führen. Neben der Veränderung des Tumorzellmetabolismus führt die Tumorphoxie insbesondere zur Tumorneoangiogenese. Inositol trispyrophosphat (ITPP) ist ein neuartiges antihypoxisches Molekül, welches durch Bindung an Hämoglobin die Sauerstoffabgabe an umliegendes Gewebe fördert. ITPP ist somit in der Lage durch Reduktion des hypoxia inducible factors (HIF) im Tumor eine normale Sauerstoffversorgung wiederherzustellen. Dies führt zur Reduktion des vascular endothelial growth factor (VEGF) und damit stabiler Gefäßstruktur sowie verminderter Stromareaktion. Schlussendlich führen diese Effekte zur gesteigerten Chemoempfindlichkeit und erhöhtem Einstrom von Immunzellen. Am Universitäts Spital Zürich wenden wir ITPP weltweit erstmals bei Patienten in einer Phase-Ib/IIa- Studie an (ITPP-OXY1A-Studie). Patienten mit nicht-resektablen Tumoren des Gastrointestinaltraktes (Pankreaskarzinom, hepatozelluläres Karzinom, kolorektale Lebermetastasen und Tumoren der Gallenwege) werden mit ITPP in Kombination mit Chemotherapie im Rahmen der ITPP-OXY1A-Studie behandelt.

**TAB. 1 Entwicklung der Chemotherapie beim Pankreaskarzinom**

	Gemcitabin <small>Burris HA et al., 1997</small>	Gemcitabin + Erlotinib <small>Moore MJ et al., 2007</small>	Gemcitabin + Capecitabin <small>Cunningham D et al., 2009</small>	Gemcitabin + Cisplatin <small>Colluci G et al., 2010</small>	Gemcitabin + Oxaliplatin <small>Louvet C et al., JCO 2005</small>	Gemcitabin + nab-Paclitaxel <small>Von Hoff et al., 2013</small>	FOLFIRINOX <small>Conroy et al., 2011</small>
RP %	7–17.3	8.6	19.1	12.9	26.8	23	31.6
mPFS, Monate	2.33–3.9	3.75 HR 0.77	5.3 HR 0.78	3.8 HR 0.97	5.8 HR 1.287	5.5 HR 0.69	6.4 HR 0.47
mOS, Monate	5.65–10**	6.24 (10.5*) HR 0.82	7.1 HR 0.86	7.2 HR 1.10	8.8 HR 1.18	8.5 HR 0.72	11.1 HR 0.57

RR: Response Rate; mPFS: median progression free survival; mOS: median overall survival; \* im Falle Exanthems Grad ≥2; \*\* lokal fortgeschrittene Tumoren

### Innovative Medikamentenapplikation

In den vergangenen Jahren wurden verschiedenste drug-delivery Systeme getestet. Diese Strategien haben das Ziel die Medikamente an den Ort, an dem sie gezielt ihre Wirkung an der Tumorzelle ausüben können, zu bringen. Eine liposomale Formulierung von Irinotecan zeigte erste vielversprechende Ergebnisse beim Pankreaskarzinom. Die NAPOLI-1 Studie, eine randomisierte Phase-III-Studie bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom und vorangegangener Gemcitabine-basierter Therapie zeigte die Kombination von nanoliposomalem Irinotecan (nal-IRI, MM-398) in Kombination mit 5-Fluorouracil und Leucovorin einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens (medianes Gesamtüberleben 6.21 versus 4.2 Monaten) gegenüber dem Standardarm mit 5-Fluorouracil und Leucovorin (11). Aufgrund dieser Daten wurde nanoliposomales Irinotecan (nal-IRI, MM-398) zur Zulassung in der Zweitlinie beim metastasierten Pankreaskarzinom bei der FDA eingereicht.

Zusammenfassend bleibt derzeit die Chemotherapie die Standardbehandlung von Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom. Es gibt jedoch eine Vielzahl von innovativen Behandlungsansätzen, die derzeit in klinischer Prüfung sind und einige von ihnen haben schon erfreuliche Resultate gezeigt. Somit gibt es Grund für vorsichtigen Optimismus für diese neuen Therapieansätze in einem selektierten Patientengut.

Dr. med. univ. Thomas Winder<sup>1</sup>

PD Dr. med. Ulf Petrusch<sup>1</sup>

Dr. med. Pärparim Limani<sup>2</sup>

Prof. Dr. med. Pierre-Alain Clavien<sup>2</sup>

Prof. Dr. med. Bernhard C. Pestalozzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Onkologie

<sup>2</sup> Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie

UniversitätsSpital Zürich

Rämistrasse 100, 8091 Zürich

Thomas.Winder@usz.ch

#### Literatur:

1. Ferlay J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374-1403
2. Moore MJ et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-6
3. Conroy T et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-25

4. Gourgu-Bourgade S et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31:23-9
5. Von Hoff DD et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369:1691-1703
6. Goldstein D et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2015;107
7. Le DT et al. Safety and survival with GVAX pancreas prime and Listeria Monocytogenes-expressing mesothelin (CRS-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:1325-33
8. Lutz ER et al. Immunotherapy converts nonimmunogenic pancreatic tumors into immunogenic foci of immune regulation. *Cancer Immunol Res* 2014;2:616-31
9. Waddell N et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015;518:495-501
10. Andrei AZ et al. Increased in vitro and in vivo sensitivity of BRCA2-associated pancreatic cancer to the poly(ADP-ribose) polymerase-1/2 inhibitor BMN 673. *Cancer Lett* 2015;364:8-16
11. Chen L et al. Expanded analyses of napoli-1: Phase 3 study of MM-398 (nal-IRI), with or without 5-fluorouracil and leucovorin, versus 5-fluorouracil and leucovorin, in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine-based therapy. *J Clin Oncol* 2015;33:(suppl 3; abstr 234)

### Take-Home Message

- ◆ Die systemische Chemotherapie bleibt Standardbehandlung beim metastasierten Pankreaskarzinom
- ◆ Prädiktive Faktoren sind notwendig, um Patienten zukünftig gezielter behandeln zu können
- ◆ Ein besseres Verständnis für die Signalwege beim Pankreaskarzinom erlaubt zukünftig die Entwicklung innovativer, zielgerichteter Medikamente für eine selektierte Patientengruppe
- ◆ Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Immuntherapien erlauben möglicherweise zukünftig den Einsatz von immunmodulierenden Substanzen beim Pankreaskarzinom

### Messages à retenir

- ◆ La chimiothérapie systémique est le traitement standard du cancer du pancréas métastatique
- ◆ Des facteurs prédictifs sont nécessaires afin de traiter les patients à l'avenir de manière plus ciblée.
- ◆ Une meilleure compréhension des voies de signalisation dans le cancer du pancréas va permettre à l'avenir le développement de médicaments innovants, ciblés pour un groupe de patients sélectionnés
- ◆ De nouvelles découvertes dans le domaine de l'immunothérapie vont peut-être permettre l'utilisation future de substances immunomodulatrices dans le cancer du pancréas