

ASCO 2016

# Neue Kombinationstherapien bei Pankreaskarzinom

Das Pankreaskarzinom bleibt eine der am schwierigsten zu behandelnden Krebserkrankungen. Auf dem ASCO-Kongress wurden neue Kombinationstherapien vorgestellt. Wir sprachen mit PD Dr. Thomas Winder, Oberarzt in der Klinik für Onkologie am Universitätsspital Zürich, was er von den neuen Therapien hält.



Unser Gesprächspartner:  
PD Dr. med. **Thomas Winder**  
Klinik für Onkologie  
Universitätsspital Zürich

**Herr Winder, in einem der wichtigsten Vorträge auf dem ASCO-Kongress zum Pankreaskarzinom ging es um eine adjuvante Doppeltherapie mit Gemcitabin und Capecitabin. Was halten Sie von der Kombinationstherapie?**

**T. Winder:** Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom im Frühstadium leben 2,5 Monate länger, wenn sie adjuvant zusätzlich zum bisherigen Standard Gemcitabin (GEM) das orale 5-Fluorouracil-Prodrug Capecitabin (CAP) erhielten.<sup>1</sup> Ich glaube, wir müssen uns überlegen, die Praxis zu ändern, und unsere Patienten mit der Kombinationstherapie behandeln. Die Studie ist eine Weiterentwicklung von zwei früheren von der European Study Group on Pancreatic Cancer (ESPAC) durchgeführten Studien. In diesen Vorläuferstudien (ESPAC 1–3) zeigte sich bereits ein Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate von 8% bei alleiniger Operation auf 11% bei Operation plus Chemoradiotherapie und auf 16% bis 18% bei Operation mit adjuvanter Gemcitabin- oder 5-Fluorouracil-Behandlung.

**Die mediane Überlebenszeit ist aber nur 2,5 Monate länger. Lohnt sich das?**

**T. Winder:** Diese Frage kann man sich bei vielen Behandlungen in der Onkologie stellen. Man darf nicht vergessen, dass es sich um das mediane Überleben handelt. Einige Patienten haben 31 Monate und länger gelebt. Durchschnittswerte sind gut für die Statistik, aber im individuellen Fall kann es ganz anders aussehen. Die errechnete 5-Jahres-Über-

lebensrate betrug 28,8% mit der GEM/CAP-Therapie im Vergleich zu 16,3% mit der GEM-Monotherapie. Diese Unterschiede erscheinen zwar nicht so ausgeprägt, aber so eine Verbesserung im Langzeitüberleben ist für das Pankreaskarzinom erheblich. Wenn man bedenkt, dass die 5-Jahres-Überlebensrate bei der Operation alleine 8% betrug und wir jetzt bei knapp 30% sind, finde ich das enorm.

**Wie sieht es mit den Kosten aus?**

**T. Winder:** Ich schätze, die Kombitherapie kostet ungefähr 3200 Franken zusätzlich für ein halbes Jahr Therapie. Das ist keine grosse Summe, wie ich finde, wenn man bedenkt, dass einige Patienten davon deutlich profitieren können.

**Und die Nebenwirkungen?**

**T. Winder:** In beiden Gruppen traten vergleichbar häufig schwere therapieassoziierte unerwünschte Wirkungen auf, nämlich bei 26% der Patienten in der Gemcitabin-Gruppe und bei 24% der Gemcitabin/Capecitabin-Patienten. Schwere Diarrhöen und Fatigue traten bei der Kombinationstherapie etwas häufiger auf, die Lebensqualität war aber vergleichbar.

**Würden Sie Ihren Patienten jetzt diese Kombination geben?**

**T. Winder:** Wenn der Patient die Einschlusskriterien der Studie erfüllt, also

wenn er ein duktales Pankreaskarzinom hat und mit kurativer Intention operiert worden ist und man innerhalb von zwölf Wochen mit der Therapie beginnen kann, würde ich eine Kostengutsprache mit der Krankenkasse machen und dem Patienten die Therapie vorschlagen.

**Bei Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Tumor verlängerte die Kombinationstherapie aus Evofosfamid (EVO) und Gemcitabin (GEM) das Überleben nicht im Vergleich zu GEM alleine. Würden Sie die Kombination trotzdem verabreichen?**

**T. Winder:** In dieser Studie wurde als Vergleich GEM gewählt.<sup>2</sup> Der Standard bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom ist entweder FOLFIRINOX oder GEM in Kombination mit Paclitaxel. Man muss ganz klar sagen: Wir haben derzeit in der Erstlinie bessere Medikamente.

**Ist nanoliposomal verkapseltes Irinotecan eine Alternative?**

**T. Winder:** Sie sprechen von der NAPOLI-Studie. In dieser wurde nanoliposomales Irinotecan (nal-IRI) mit oder ohne 5-FU und Leucovorin getestet.<sup>3</sup> Mit der Kombination mit nanoliposomalem Irinotecan lebten die Patienten etwas

länger. Im Gegensatz zur Studie mit EVO waren diese Patienten aber schon vorbehandelt. In der Zweitlinientherapie haben wir nicht so viele Möglichkeiten, da sind wir froh, wenn wir den Patienten etwas anbieten können. Das geht zurzeit aber nur im Rahmen von Studien, weil nal-IRI noch nicht zugelassen ist.

#### Was halten Sie von Immuncheckpoint-Blockade?

**T. Winder:** Da wurde auf dem ASCO-Meeting eine Phase-II-Studie mit der Kombination aus Pembrolizumab plus Bruton-Tyrosinkinase-Hemmer Acalabrutinib vorgestellt.<sup>4</sup> Die Therapie ist vielversprechend, sie scheint zu wirken und sicher zu sein. Es hat aber derzeit noch keine unmittelbare klinische Relevanz, wir müssen erst weitere klinische Studien abwarten. Wenn die Standardthera-

pien nicht mehr wirken und es dem Patienten einigermaßen gut geht, würde ich den MSI-Status testen und nach vorgängiger Kostengutsprache bei MSI-high-Patienten die Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab oder Pembrolizumab einsetzen. In der Zukunft hoffe ich, dass wir mit molekularen Analysen ähnlich wie bei anderen Karzinomen Subtypen definieren und diese dann jeweils gezielt behandeln können.

#### Vielen Dank für das Gespräch!

Das Interview führte Dr. med. Felicitas Witte

Unser Gesprächspartner:  
 PD Dr. med. Thomas Winder  
 Klinik für Onkologie  
 Universitätsspital Zürich  
 ■1502

#### Literatur:

- 1 Neoptolemos JP et al: ESPAC-4: a multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. ASCO 2016; Oral Abstract Session, Abstract LBA4006
- 2 Van Cutsem E et al: MAESTRO: a randomized, double-blind phase III study of evofosfamide (Evo) in combination with gemcitabine (Gem) in previously untreated patients (pts) with metastatic or locally advanced unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). ASCO 2016; Oral Abstract Session, Abstract 4007
- 3 Wang-Gillam A et al: Updated overall survival (OS) analysis of NAPOLI-1: phase 3 study of nanoliposomal irinotecan (nal-IRI, MM-398), with or without 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV), vs 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine (gem)-based therapy. ASCO 2016; Poster Session, Abstract 4126
- 4 Overman MJ et al: A randomized phase 2 study of the Bruton tyrosine kinase (Btk) inhibitor acalabrutinib alone or with pembrolizumab for metastatic pancreatic cancer (mPC). ASCO 2016; Poster Session, Abstract 4130

Bitte beachten Sie  
 das Urheberrecht!