

Aktuelle Therapiekonzepte des duktales Adenokarzinoms des Pankreas

Moritz Drachslar und Jörg Trojan

Nach den aktuellen statistischen Daten erkranken in Deutschland jährlich ungefähr 17.000 Menschen an einem Pankreaskarzinom. Mit einem Anteil von ca. 95 % machen Adenokarzinome (insbesondere duktales Ursprungs) den Großteil der Pankreaskarzinome aus. Leider werden diese meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium ohne kurative Behandlungsoptionen diagnostiziert. Die Prognose der erkrankten Patienten ist daher entsprechend schlecht – die 5-Jahres-Überlebensraten von 10 % (Frauen) beziehungsweise 9 % (Männer) gehören zu den Schlechtesten aller Tumorentitäten [1]. Eine vollständige Resektion des Tumors stellt den einzigen kurativen Therapieansatz dar, ist jedoch nur bei ca. 15–20 % der Patienten möglich [2]. Bei der Mehrzahl der Patienten ist daher primär eine Systemtherapie erforderlich. Dieser Artikel soll eine Übersicht über die aktuellen, stadienadaptierten Therapiekonzepte des duktales Adenokarzinoms des Pankreas geben. Die verbleibenden 5 % der Pankreaskarzinome entfallen auf Tumoren anderen (insbesondere endokrinen und neuroendokrinen) Ursprungs. Diese Tumoren unterscheiden sich in ihrer Prognose und Therapie deutlich von den Adenokarzinomen des Pankreas und sind nicht Gegenstand dieses Artikels [3].

Diagnosestellung und Stadieneinteilung

Typischerweise manifestiert sich das Adenokarzinom des Pankreas mit unspezifischen Symptomen wie abdominellen Schmerzen und Gewichtsverlust. Ein (schmerzloser) Ikterus ist insbesondere für Tumoren des Pankreaskopfes charakteristisch. Gelegentlich können auch Symptome einer exokrinen (Steatorrhoe) oder endokrinen (neuer bzw. verschlechterter Diabetes mellitus) Pankreasinsuffizienz auftreten. Erste diagnostische Hinweise auf das Vorliegen eines Pankreaskarzinoms können die Sonographie und die Bestimmung der Tumormarker (insbesondere CA19-9) liefern.

Die Basisdiagnostik stellt eine Schnittbildgebung des Abdomens, in der Regel mittels Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel dar. Alternativ ist auch eine Magnetresonanztomographie (MRT) möglich. In Kombination mit einer Magnetresonanzzholangiopancreatographie (MRCP) ist hierdurch eine verbesserte Darstellung der Gallenwege möglich (► Abb. 1). Weiter-

hin ist eine Bildgebung des Thorax (Röntgen, besser CT) zum Ausschluss von Fernmetastasen erforderlich. Ergänzend ist auch die

Durchführung einer Endosonographie möglich. Diese erlaubt insbesondere bei unklaren Befunden eine Probeentnahme für die zytolo-

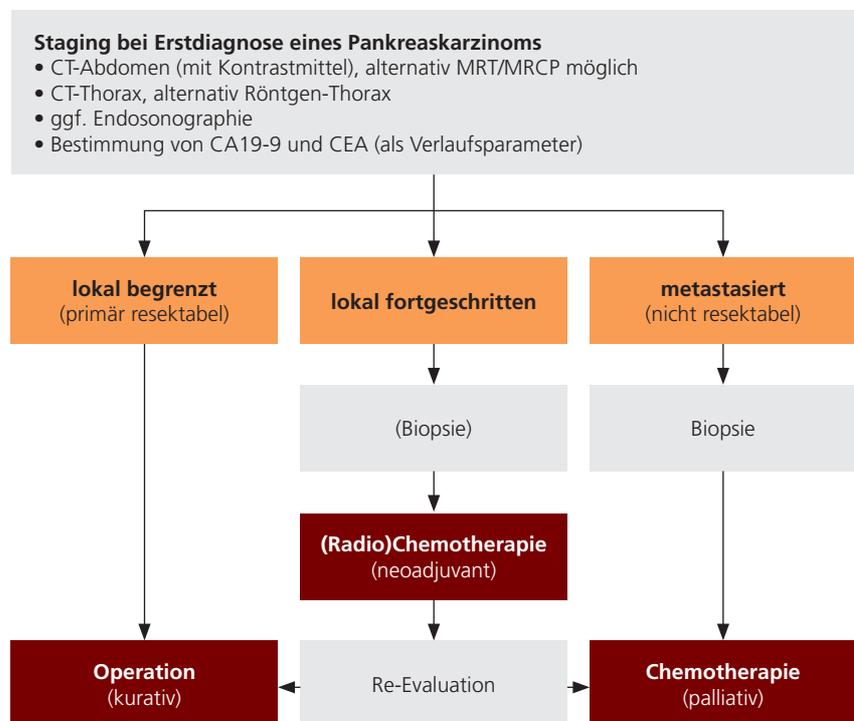


Abb. 1: Staging und grundlegende Therapieentscheidung. Anhand der Befundes des initialen Stagings erfolgt eine Zuordnung zu einer von drei Gruppen: lokal begrenzter (d. h. primär resektabler) Tumor, lokal fortgeschrittener (d. h. nicht primär, evtl. aber sekundär resektabler) Tumor oder metastasierter (d. h. nicht resektabler) Tumor.



TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms		Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms			
Primärtumor (T)	T1 max. Tumordurchmesser ≤ 2 cm	Stadium	T	N	M
	T2 max. Tumordurchmesser > 2 cm und ≤ 4 cm	1A	T1	N0	M0
	T3 max. Tumordurchmesser > 4 cm	1B	T2	N0	M0
	T4 Tumorinfiltration des TC oder der AMS	IIA	T3	N0	M0
Regionale Lymphknoten (N)	N0 keine regionalen Lymphknotenmetastasen	IIB	T1–3	N1	M0
	N1 1-3 regionale Lymphknotenmetastasen	III	jedes T/T4	N2/jedes N	M0
	N2 ≥ 4 regionale Lymphknotenmetastasen	IV	jedes T	jedes N	M1
Fernmetastasen (M)	M1 keine Fernmetastasen				
	M2 Fernmetastasen				

Abb. 2: TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms. Entsprechend der 8. Auflage der Empfehlungen der American Joint Commission on Cancer (AJCC).

gische Diagnostik. Generell sollte eine histologische Diagnosesicherung vor Einleitung einer Systemtherapie erfolgen. Im metastasierten Stadium ist hierfür die Biopsie einer Metastase an Stelle des Primärtumors technisch oft leichter durchführbar. Bei Vorliegen eines resektablen Befundes sollte wegen der Gefahr einer Stichkanalmetastasierung keine Probeentnahme durchgeführt werden. In Grenzfällen, insbesondere bei fraglicher Resektabilität des Tumors, kann auch eine Staging-Laparoskopie sinnvoll sein. Die Tumormarker CA19-9 und CEA werden hauptsächlich als Verlaufsp Parameter bestimmt, insbesondere CA19-9 ist hierbei auch prognostisch relevant.

Die Stadieneinteilung des Adenokarzinoms des Pankreas basiert auf der TNM-Klassifikation der American Joint Commission on Cancer (AJCC) (► Abb. 2). Die kürzlich aktualisierte 8. Auflage korreliert insbesondere bei der Einschätzung des lokalen Tumorstadiums besser mit dem postoperativen Outcome [4]. Die Befunde des Stagings und die resultierende Behandlungsempfehlung sollten in einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert werden. Grundlage der weiteren Therapieplanung ist die Zuordnung zu einer von drei Gruppen: (1) primär resektable, lokal begrenzte Tu-

moren, (2) nicht primär resektable, lokal fortgeschrittene Tumoren und (3) nicht resektable, metastasierte Tumoren (► Abb. 1).

Therapie des lokal begrenzten Pankreaskarzinoms

Patienten mit einem eindeutig resektablen Pankreaskarzinom sollten in jedem Fall eine chirurgische Resektion des Tumors gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie erhalten, wenn diesem Vorgehen keine anderen Faktoren (insbesondere schwere Komorbiditäten) entgegenstehen.

Chirurgische Resektion

Die Resektabilität eines Tumors kann anhand der Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) beurteilt werden [5]. Wichtigstes Kriterium hierbei ist eine Ummauerung beziehungsweise Infiltration der lokalen arteriellen und venösen Gefäße durch den Tumor. Bei Tumoren des Pankreaskopfes gilt ein Kontakt des Tumors zu den arteriellen Gefäßen (A. mesenterica superior oder Truncus coeliacus) auf mehr als 180° der Zirkumferenz in der Regel als nicht-resektabel. Bei Infiltration der venösen Gefäße (V. mesenterica superior oder Pfortader) ist nach sorgfältiger Abwägung an spezialisierten Zentren auch eine Resektion mit anschließender Rekonstruktion möglich. Je

nach Tumorlokalisierung wird die Resektion – wenn möglich – als pylorus-erhaltende Pankreatikoduodenektomie (Whipple-OP) oder Pankreaslinksresektion mit Splenektomie durchgeführt. Seltener ist auch eine erweiterte oder totale Pankreatektomie erforderlich. Ebenfalls zum operativen Vorgehen gehört die Entfernung der lokoregionären Lymphknoten, für ein adäquates histopathologisches Staging sollten mindestens 15 Lymphknoten begutachtet werden [2].

Adjuvante Therapie

Gelingt eine makroskopisch vollständige Entfernung des Tumors (R0- oder R1-Resektion nach TNM), so sollte eine adjuvante Chemotherapie, üblicherweise über sechs Monate erfolgen. Ist eine vollständige makroskopische Entfernung des Tumors nicht gelungen (R2-Resektion) sollte dem Patienten eine palliative Systemtherapie empfohlen werden. Die Auswahl eines geeigneten adjuvanten Therapieregimes orientiert sich an Alter und Allgemeinzustand des Patienten (► Abb. 3). Am längsten etabliert ist eine Monotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) oder Gemcitabin. Bereits 2004 wurde in der ESPAC-1-Studie eine deutliche Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens nach einer adjuvanten Chemotherapie mit 5-FU (21 vs. 8 % ohne Therapie) berichtet [6]. In der Stu-

die CONKO-001 wurden ähnliche 5-Jahres-Überlebenswerte (20,7 vs. 10,4 % ohne Therapie) auch für eine adjuvante Monotherapie mit Gemcitabin berichtet [7]. Für Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2) stellt eine adjuvante Chemotherapie mit 5-FU oder Gemcitabin auch weiterhin den Standard dar. Im direkten Vergleich haben sich beide Substanzen in der ESPAC-3-Studie als gleichwertig erwiesen [8]. Fitte Patienten sollten adjuvant eine Kombinationschemotherapie erhalten. Durch die Kombination von Gemcitabin und Capecitabin konnte in der ESPAC-4-Studie das 5-Jahres-Überleben weiter verbessert werden (30,7 vs. 18,4 % mit Gemcitabin allein) [9]. Die Toxizität der Kombinationstherapie war hierbei im Vergleich zur Monotherapie nur geringfügig erhöht, so dass diese Wirkstoffkombination nach sorgfältiger Abwägung auch für ältere Patienten und Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand in Frage kommen kann. Die aktuell wirksamste adjuvante Therapieoption stellt eine Dreifachkombination mit einem modifizierten FOLFIRINOX-Schema (mFOLFIRINOX) bestehend aus 5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin dar. Bei der Modifikation ist zu beachten, dass im Vergleich zum klassischen FOLFIRINOX-Regime kein 5-FU-Bolus appliziert und die Irinotecan-Dosis reduziert wird. Für die adjuvante Chemotherapie mit mFOLFIRINOX ist erst kürzlich im Rahmen des Jahreskongresses der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 ein mittleres Gesamtüberleben von 54,4 Monaten beschrieben und bereits publiziert worden [10]. Angesichts der überlegenen Wirksamkeit sollte mFOLFIRINOX als neuer Standard der adjuvanten Chemotherapie bei fitten Patienten betrachtet werden. Klassischerweise sollte, basierend auf den Einschlusskriterien der entsprechenden Therapiestudi-

en, eine adjuvante Therapie innerhalb von acht Wochen nach Operation begonnen werden. In neueren Therapiestudien wie beispielsweise der ESPAC-4-Studie wurden auch Patienten bis zu 12 Wochen nach Operation eingeschlossen und erfolgreich behandelt [9].

Das Konzept einer ergänzenden Bestrahlung in der adjuvanten Therapie wurde ebenfalls in mehreren Studien untersucht. Bereits in der ESPAC-1-Studie wurde parallel zur adjuvanten Chemotherapie mit 5-FU auch eine kombinierte Radiochemotherapie untersucht. Das Gesamtüberleben der Patienten, welche eine Bestrahlung erhielten, war in dieser Studie sogar schlechter als in der Kontrollgruppe. Eine Metaanalyse mehrerer randomisierter Studien fand 2013 (bei erhöhter Toxizität) ebenfalls keinen Überlebensvorteil für eine adjuvante Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie [11]. Eine neue Studie der Taiwan Cooperative Oncology Group verglich eine adjuvante, Gemcitabin-basierte Chemotherapie mit einer kombinierten Radiochemotherapie. Die entsprechenden Daten wurden kürzlich beim Kongress der European Society of Medical Oncology (ESMO) 2018 präsentiert, eine Prognoseverbesserung durch eine zusätzliche Strahlentherapie konnte jedoch auch in dieser Studie nicht beobachtet werden [12]. Basierend auf den verfügbaren Daten hat die Strahlentherapie derzeit keinen Stellenwert in der adjuvanten Behandlung des resektablen Pankreaskarzinoms.

Nachsorge

Ziel der Nachsorge nach Resektion und adjuvanter Chemotherapie eines resektablen Karzinoms ist die frühzeitige Erkennung eines (leider häufigen) Tumorrezidivs bzw. einer metachronen Metastasierung. Umfassende, evidenzbasierte Daten zur

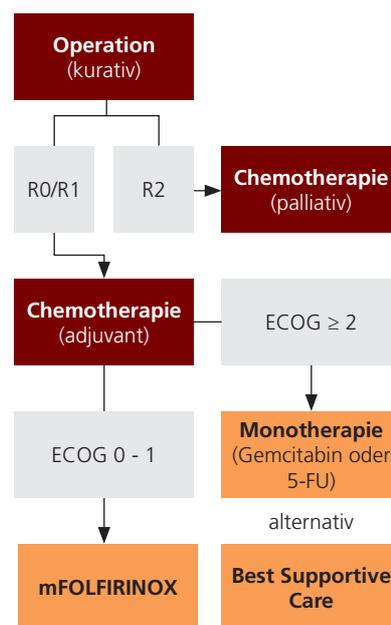


Abb. 3: Adjuvante Chemotherapie. Nach makroskopisch vollständiger Entfernung des Tumors sollte eine adjuvante Chemotherapie für sechs Monate erfolgen. Die Auswahl des Therapieregimes orientiert sich am Allgemeinzustand und den Komorbiditäten des Patienten. Ist eine vollständige Resektion des Tumors nicht möglich (R2-Resektion), so sollte eine Chemotherapie in palliativer Intention (siehe ► Abb. 4, S. 53) erfolgen.

strukturierten Nachsorge liegen derzeit nicht vor. Basierend auf den Protokollen der meisten adjuvanten Therapiestudien empfiehlt sich allerdings eine engmaschige Nachsorge inklusive Schnittbildgebung. Diese kann beispielsweise in den ersten zwei Jahren vierteljährlich und dann für weitere drei Jahre halbjährlich erfolgen.

Therapie des lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms

Bei den lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen lassen sich zwei Untergruppen unterscheiden. Sogenannte grenzwertig resektable (eng. „borderline resectable“) Tumoren sind per Definition noch resektabel. Der Tumor ist in diesem Fall jedoch lokal bereits so weit fortgeschritten, dass eine Resektion nur mit deutlich erhöhtem Risiko für



eine unvollständige Entfernung und ein postoperatives Tumorrezidiv möglich ist [5]. Tumoren, deren lokale Ausbreitung eine Resektion unmöglich machen, die jedoch noch nicht metastasiert sind, werden auch als „echte“ lokal fortgeschrittene Karzinome bezeichnet. Gemäß dem aktuellen Konsens sollten beide Patientengruppen eine neoadjuvante Therapie erhalten – mit dem Ziel, die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen chirurgischen Tumorentfernung zu erhöhen bzw. diese überhaupt erst zu ermöglichen. Ist das Erreichen einer Resektabilität nicht möglich, so besteht das Ziel der Therapie darin, eine möglichst effektive lokoregionäre Kontrolle des Tumors zu erreichen [5]. Das optimale therapeutische Vorgehen ist derzeit jedoch nicht klar definiert, die betroffenen Patienten sollten möglichst im Rahmen einer klinischen Studie behandelt werden.

Neoadjuvante Chemo- und Radiotherapie

Zur neoadjuvanten Behandlung des Pankreaskarzinoms kommt neben einer alleinigen Chemotherapie auch eine kombinierte Radiochemotherapie in Frage. Die Basis der neoadjuvanten Therapie stellt in der Regel eine intensive Induktionschemotherapie dar. Um ein größtmögliches Ansprechen des Tumors zu erreichen, werden hier meist die Kombinationstherapien FOLFIRINOX oder Gemcitabin + *nab*-Paclitaxel, die sich auch als wirkungsvollste Behandlungsoptionen beim metastasierten Pankreaskarzinom erwiesen haben, verwendet [13, 14]. Die Wirksamkeit beider Therapieregime in der neoadjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms wird aktuell in der NEOLAP-Studie der Arbeitsgemeinschaft Interdisziplinäre Onkologie (AIO), an der sich mehrere deutsche Zentren beteiligen, verglichen. Eine Interimsanalyse der Studie wurde beim ASCO-Kongress 2018

präsentiert. Die dort gezeigten Daten legen eine gute Wirksamkeit beider Regime in der neoadjuvanten Therapie nahe, die Raten einer erfolgreichen sekundären Resektion scheinen im Rahmen der Studie jedoch mit FOLFIRINOX tendenziell etwas höher zu sein [15].

Die Kombination einer Strahlentherapie sowohl mit Fluoropyrimidinen als auch mit Gemcitabin wurde in zahlreichen Studien untersucht. In der ECOG-4201-Studie konnte beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom für die Kombination von Gemcitabin und Strahlentherapie ein Überlebensvorteil im Vergleich zu einer alleinigen Behandlung mit Gemcitabin (Gesamtüberleben 11,1 vs. 9,2 Monate) nachgewiesen werden [16]. Die Strahlentherapie erfolgte in dieser Studie ohne vorherige Induktionschemotherapie. Einschränkung muss hier allerdings angemerkt werden, dass die Studie wegen einer schlechten Rekrutierung vorzeitig gestoppt und die vordefinierten Patientenzahlen daher nicht erreicht wurden. Der Vorteil einer kombinierten Radiochemotherapie ohne vorangegangene Induktionschemotherapie konnte in anderen Studien nicht bestätigt werden. In der FFCO/SFRO-Studie wurde eine Kombinationstherapie aus 5-FU, Cisplatin und Bestrahlung mit einer alleinigen Chemotherapie mit Gemcitabin verglichen. Bei höherer Toxizität war die Kombinationstherapie bezüglich des Outcomes in diesem Fall der alleinigen Chemotherapie sogar unterlegen [17]. Der Stellenwert der Radiochemotherapie liegt gemäß dem derzeitigen Konsens daher vor allem in der Therapieintensivierung nach erfolgter Induktionschemotherapie. Das orale Fluoropyrimidin Capecitabin wurde in der SCALOP-Studie als Kombinationspartner in einer Radiochemotherapie mit Gemcitabin verglichen. Bei ebenfalls besserer Verträglichkeit

konnte durch die Behandlung mit Capecitabin auch das Gesamtüberleben (15,2 vs. 13,4 Monate) verbessert werden [18]. Capecitabin hat sich seither als Standardpräparat für die Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms entwickelt.

Unklar ist aktuell noch, ob eine Therapieintensivierung durch eine Radiochemotherapie einen Vorteil gegenüber der alleinigen Weiterführung einer intensiven Kombinationschemotherapie über die Induktionschemotherapie hinaus bietet. In einer nicht-kontrollierten, prospektiven Kohortenstudie wurden für das lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinom kürzlich nach Behandlung mit FOLFIRINOX höhere sekundäre Resektionsraten als nach einer kombinierten Radiochemotherapie (in diesem Falle Gemcitabin-basiert) berichtet [19]. Ein direkter Vergleich im Rahmen randomisierter Studien steht aber noch aus. Wenn möglich, sollten geeignete Patienten daher auf jeden Fall in eine entsprechende Therapiestudie eingeschlossen werden. Aktuell vergleicht beispielsweise die CONKO-007-Studie, an der sich viele Zentren in Deutschland beteiligen, eine Therapieintensivierung mittels Radiochemotherapie nach erfolgter Induktionschemotherapie gegen eine alleinige Fortsetzung der Chemotherapie.

Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms

Bei Vorliegen von Fernmetastasen ist eine systemische Chemotherapie notwendig, wenn der Zustand des Patienten dies erlaubt. Darüber hinaus ist eine gezielte Behandlung assoziierter Probleme wie beispielsweise Schmerzen oder Malnutrition und Kachexie erforderlich. Manifestiert sich der Tumor mit einem Verschlussikterus, so ist eine adäquate Galleableitung – wenn möglich – endoskopisch mittels Stenteinlage,

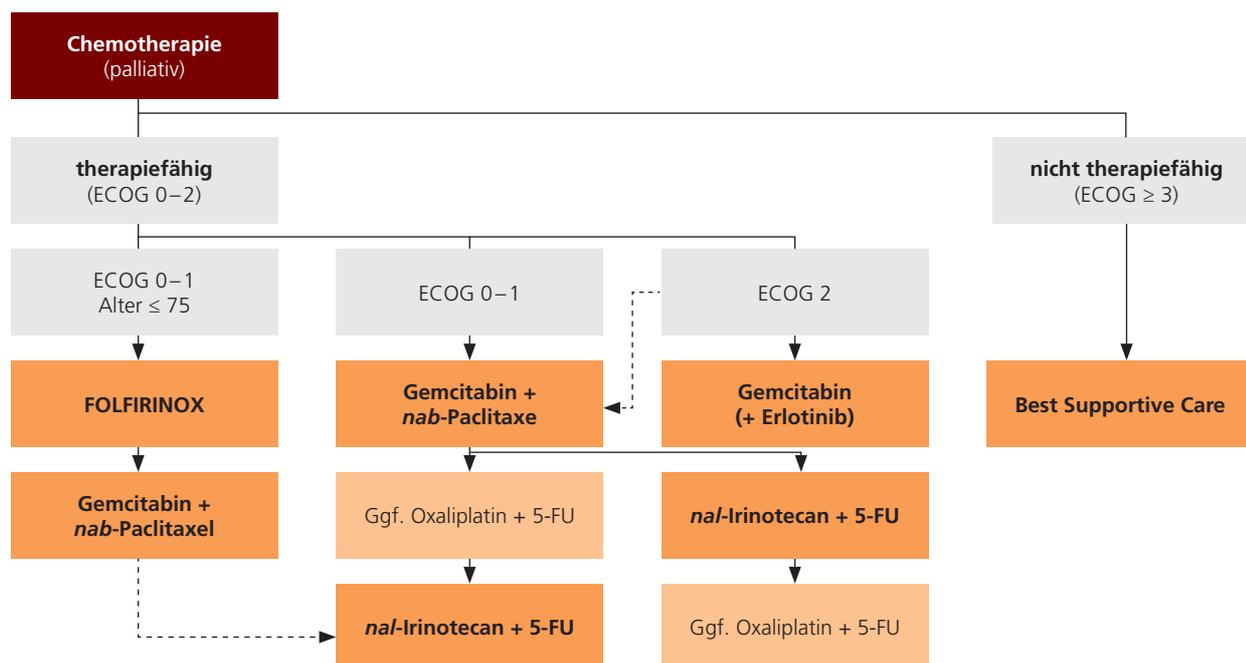


Abb. 4: Palliative Systemtherapie. Die Auswahl einer geeigneten Erstlinientherapie orientiert sich an Allgemeinzustand und Alter des Patienten. Soweit der Allgemeinzustand des Patienten dies erlauben, so orientiert sich die weitere Behandlung an den bisher erfolgten Vortherapien. In diesem Kontext sollte in jedem Fall auch die Möglichkeit einer Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie geprüft werden.

ein vordringliches Behandlungsziel, da eine Systemtherapie sonst oft nicht möglich ist [2].

Erstlinientherapie

Für die Auswahl einer geeigneten Erstlinientherapie sind Alter, Allgemeinzustand sowie die Komorbiditäten des Patienten entscheidend (► Abb. 4). Bei gutem Allgemeinzustand werden derzeit regelhaft zwei Therapieschemata – FOLFIRINOX (5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin) sowie die Kombination aus Gemcitabin und albumin gebundenem Paclitaxel (*nab*-Paclitaxel) eingesetzt. In der PRODIGE-Studie wurde FOLFIRINOX in der Systemtherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms mit Gemcitabin verglichen [13]. Durch die intensive Therapie mit FOLFIRINOX konnte hier eine Verlängerung des mittleren Gesamtüberlebens auf 11,1 Monate (vs. 6,8 Monate) erreicht werden. Allerdings ist die intensive Behandlung mit FOLFIRINOX auch mit einer deutlich erhöhten To-

xizität verbunden, so dass diese Therapie vorwiegend für jüngere Patienten in gutem Allgemeinzustand geeignet ist (Einschlusskriterien der Studie: Alter ≤ 75 Jahre, ECOG 0–1). Eine Alternative könnte in Zukunft ein dosisreduziertes FOLFIRINOX-Schema, das sich kürzlich in einer Phase-II-Studie bei reduzierter Toxizität als ebenfalls wirksam erwiesen hat, darstellen [20]. Die Kombination aus Gemcitabin und *nab*-Paclitaxel wurde in der MPACT-Studie mit einer Gemcitabin-Monotherapie verglichen [14]. Auch hier wurde mit der Kombinationstherapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (8,5 vs. 6,7 Monate) erreicht. Ein Einschluss in die MPACT-Studie war ohne feste Altersgrenze und bis zu einem Karnofsky-Performance-Score (KPS) von 70 möglich, das Toxizitätsprofil erscheint etwas günstiger als für FOLFIRINOX. Gemcitabin/*nab*-Paclitaxel stellt auf dieser Basis eine gute Therapiealternative, insbesondere auch für ältere Patienten und

Patienten mit etwas schlechterem Allgemeinzustand (mit Einschränkung bis ECOG 2), dar. Verlässliche Daten zum direkten Vergleich der beiden Therapieoptionen liegen derzeit nicht vor. An Hand der bisher verfügbaren Daten scheinen die objektiven Ansprechraten für FOLFIRINOX geringfügig höher als für Gemcitabin/*nab*-Paclitaxel zu liegen. Erste Daten der prospektiven, nicht-interventionellen AIO-Qolixane/PARAGON-Studie wurden kürzlich auf dem ESMO-Kongress 2018 vorgestellt [21]. Diese lassen jedoch auch für Patienten in gutem Allgemeinzustand bei Behandlung mit Gemcitabin/*nab*-Paclitaxel ein vergleichbares Gesamtüberleben wie bei einer Behandlung mit FOLFIRINOX erwarten. Patienten in schlechterem Allgemeinzustand (ECOG 2) kann eine Monotherapie mit Gemcitabin angeboten werden. Alternativ kommt in diesem Kontext auch eine Kombination von Gemcitabin und dem Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib in



Frage. Für die Kombination konnte im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Gemcitabin bei einem gleichzeitig relativ günstigen Toxizitätsprofil eine signifikante Verbesserung zumindest des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden [22]. Bisher nicht vollständig geklärt ist die Frage nach der optimalen Dauer; insbesondere einer intensiven Erstlinientherapie sowie die Möglichkeit einer Deeskalation auf eine Erhaltungstherapie. In dieser Hinsicht wird aktuell in der ALPACA-Studie der AIO nach Induktionschemotherapie mit Gemcitabin/*nab*-Paclitaxel die Möglichkeit einer intermittierenden Deeskalation der Erhaltungstherapie auf eine Monotherapie mit Gemcitabin untersucht.

Zweit- und Drittlinientherapie

Alle Substanzen der Erstlinie stehen grundsätzlich auch für die Zweitlinientherapie zur Verfügung. Vor Therapieumstellung sollte aber in jedem Fall erneut geprüft werden, ob der Patient weiterhin die Voraussetzungen für eine Systemtherapie erfüllt und gegebenenfalls die Alternative einer symptomorientierten Behandlung („best supportive care“) diskutiert werden. Die Auswahl der Zweitlinientherapie basiert dann auf der Vortherapie in der Erstlinie (► Abb. 4). Nach Krankheitsprogression unter einer Gemcitabin-basierten Therapie ist die Umstellung auf eine Fluoropyrimidin-basierte Therapie, entweder in Kombination mit Oxaliplatin oder nanoliposomalem Irinotecan (*nal*-Iri) sinnvoll. Durch einen Zweitlinientherapie mit Oxaliplatin + 5-FU (OFF-Schema) wurde in der CONKO-003-Studie eine Verbesserung des mittleren Gesamtüberlebens auf 4,8 Monate (vs. 2,3 Monate bei *Best Supportive Care*) erreicht [23]. Insgesamt wurden in der CONKO-003-Studie jedoch lediglich 168 Patienten behandelt, so dass die Evidenz für diese Therapie lediglich auf einer sehr kleinen Pati-

entenkohorte basiert. Die Kombination aus *nal*-Iri und 5-FU wurde in der NAPOLI-1-Studie in der Zweit- und Drittlinientherapie untersucht [24]. Auch hier wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe (diese erhielt eine Monotherapie mit 5-FU) eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (6,1 vs. 4,2 Monate) beobachtet. Mit insgesamt 417 Patienten, die im Rahmen der Studie behandelt wurden, steht für diese Therapie im Vergleich zum OFF-Schema der CONKO-003-Studie ein etwas umfassenderer Datensatz zur Verfügung. Die Toxizität beider Therapieschemata bewegt sich etwa in einem vergleichbaren Rahmen. Patienten, die unter einer der beiden genannten Zweitlinientherapien einen Tumorprogress aufweisen, können bei geeignetem Allgemeinzustand in der Drittlinie eine Behandlung mit dem jeweils anderen Schema erhalten. Zur Zweitlinientherapie nach einem Tumorprogress unter FOLFIRINOX kann konzeptionell, bei entsprechendem All-

gemeinzustand, Gemcitabin/*nab*-Paclitaxel verwendet werden. Daten einer randomisierten Studie, die dieses Vorgehen unterstützen, liegen derzeit aber nicht vor. Im Rahmen der NAPOLI-1-Studie wurden auch Patienten mit mehreren Vortherapien eingeschlossen. In der *nal*-Iri/5-FU-Gruppe waren 55 % der Patienten mit 5-FU und immerhin 10 % auch mit Irinotecan vorbehandelt [24]. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie scheint die nanoliposomale Formulierung von Irinotecan auch eine Therapieoption für die Zweit- bzw. Drittlinie (nach zusätzlichem Versagen einer Gemcitabin-basierten Therapie) von FOLFIRINOX-vorbehandelten Patienten darzustellen.

Zielgerichtete molekulare Therapien werden derzeit vor allem im Rahmen klinischer Studien untersucht. Die Möglichkeit der Behandlung im Rahmen einer solchen Therapiestudie sollte bei entsprechender Eignung ebenfalls mit dem Patienten

Zusammenfassung

Die Behandlung des Pankreaskarzinoms wird durch eine stetig steigende Anzahl von Therapiemöglichkeiten zunehmend komplexer. Für einen kurativen Therapieansatz kommt nur ein geringer Teil der Patienten mit einem resektablen, nicht metastasierten Tumor in Frage. Diese Patienten sollten chirurgisch reseziert werden und im Anschluss eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Befund, jedoch ohne Fernmetastasen, sollte möglichst versucht werden, durch eine neoadjuvante Therapie eine sekundäre Resektabilität zu erreichen. Ist dies nicht möglich, so wird eine Chemotherapie (ggf. mit Intensivierung durch eine Radiochemotherapie) zum Erreichen einer bestmöglichen lokalen Tumorkontrolle durchgeführt. Angesichts der inhomogenen Datenlage hinsichtlich des optimalen Vorgehens sollten Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom – wenn möglich – im Rahmen einer klinischen Studie behandelt werden. Patienten mit einem metastasierten Pankreaskarzinom erhalten eine systemische Chemotherapie. In der Erstlinie stehen mit FOLFIRINOX und Gemcitabin/*nab*-Paclitaxel zwei wirkungsvolle Kombinationstherapien zur Verfügung. Weitere Therapielinien sowie die Möglichkeit einer zielgerichteten, molekularen Therapie im Rahmen von Studien sollten in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und dessen Vortherapien evaluiert werden.

besprochen werden. Aktuell wird beispielsweise der Poly-ADP-Ribose-Polymerase-(PARP)-Inhibitor Olaparib in der POLO-Studie für die Systemtherapie des BRCA-mutierten, metastasierten Pankreaskarzinoms untersucht. Für eine kleine Subgruppe von Tumoren mit einer Mikrosatelliteninstabilität (ca. 2–3 %) stellt eine Immuntherapie mit dem PD1-Antikörper Pembrolizumab eine interessante Option dar [25]. Pembrolizumab ist in dieser Konstellation in den USA bereits zugelassen, in Deutschland muss die Kostenübernahme für eine solche Therapie aktuell noch im Rahmen eines individuellen Heilversuchs bei der Krankenkasse beantragt werden.

Literatur:

1. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland Für 2013/2014. 2017: 1–154
2. Ducreux M, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26(suppl 5): v56–v68
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Dt. Krebsgesellschaft, Dt. Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 1.0, 2013, AWMF Registernummer: 032-010OL. Nov. 2013: 1–136
4. Cong L, et al. Tumor size classification of the 8th edition of TNM staging system is superior to that of the 7th edition in predicting the survival outcome of pancreatic cancer patients after radical resection and adjuvant chemotherapy. Sci Rep 2018; 8(1): 10383
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2018 Pancreatic Adenocarcinoma. July 2018: 1–159
6. Neoptolemos JP, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004; 350(12): 1200–1210
7. Oettle H, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. JAMA 2013; 310(14): 1473–1481
8. Neoptolemos JP, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 304(10): 1073–1081
9. Neoptolemos JP, 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(10073): 1011–1024
10. Conroy T, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2395–2406.
11. Liao W-C, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncol 2013; 14(11): 1095–1103
12. Chang H-J, et al. Randomized, phase III trial comparing adjuvant gemcitabine (Gem) vs Gem plus chemoradiation (CCRT) in curatively resected pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): A Taiwan cooperative oncology group study. Ann Oncol 2018; 29(suppl_8)
13. Conroy T, et al. FOLFIRINOX vs Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2011; 364(19): 1817–1825
14. Hoff Von DD, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 2013; 369(18): 1691–1703
15. Kunzmann V, et al. Secondary resectability in locally advanced pancreatic cancer (LAPC) after nab-paclitaxel/gemcitabine- versus FOLFIRINOX-based induction chemotherapy: Interim results of a randomized phase II AIO trial (NEOLAP). J Clin Oncol 2018 Feb 1; 36: 348–348, (suppl_4)
16. Loehrer PJ, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol 2011; 29(31): 4105–4112
17. Chauffert B, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. Ann Oncol 2008; 19(9): 1592–1599
18. Mukherjee S, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2013; 14(4): 317–326
19. Hackert T, et al. Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With Folfirinox Results in Resectability in 60 % of the Patients. Ann Surg 2016; 264(3): 457–463
20. Stein SM, et al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer 2016; 114(7): 737–743
21. Schönherr C, et al. Quality of life (QoL) in patients with metastatic pancreatic cancer receiving first-line Nab-paclitaxel/gemcitabine chemotherapy: Results of the large QoL study AIO-QoliXane/PARAGON. Ann Oncol 2018; 29 (suppl_8)
22. 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(15): 1960–1966
23. Oettle H, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. J Clin Oncol 2014; 32(23): 2423–2429
24. Wang-Gillam A, 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(10018): 545–557
25. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med 2015; 372(26): 2509–2520

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Jörg Trojan
Leiter des Schwerpunkts
Gastrointestinale Onkologie
Medizinische Klinik 1
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
trojan@em.uni-frankfurt.de

Dr.
Moritz Drachler



Prof. Dr.
Jörg Trojan

