

Strategiewechsel zu FOLFIRINOX

Systemische Therapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom

Bei der Erforschung der Therapiestrategien des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms, einer der tödlichsten Tumorerkrankungen, ist in den letzten Jahren ein Strategiewechsel erfolgt. Die Zahl der laufenden grossen randomisierten Studien hat – nach einer eindrücklichen Zunahme in den 90er und anfangs 2000er Jahre – wieder etwas abgenommen, und an internationalen Kliniker-Kongressen hat das Pankreaskarzinom einen kleineren Platz. Dies ist aber nicht Ausdruck von Stillstand, sondern Folge der Einsicht, dass neue, effektive Therapien gefunden werden, wenn sie gezielt sog. „biomarker-driven“ sind. Das heisst, dass vor Beginn einer Phase-III Studie, in kleineren, translationellen Studien, diejenige Population mit grosser Wahrscheinlichkeit auf einen Benefit identifiziert wird. Die grösste Änderung im klinischen Alltag ist zweifellos die Integration der positiven Resultate der PRODIGE 4-Studie (FOLFIRINOX) (1) in die Patientenbetreuung.



Prof. Dr. med. Viviane Hess
Basel

Kombinationen immer nahe an 1.0 reicht [2]. Den eindrücklichsten Benefit im Gesamtüberleben zeigt die Kombination FOLFIRINOX, die einer hochselektionierten Patientenpopulation im PRODIGE-trial verabreicht wurde [1].

Seit der Landmark-Studie Gemcitabine-Monotherapie vs. 5FU wissen wir auch, dass ca. 25% der Patienten einen klinischen Benefit der Therapie haben, sich also Schmerzen verbessern, das Gewicht stabilisiert und/oder der Allgemeinzustand besser wird [3]. Auch bei Behandlung mit FOLFIRINOX zeigt sich, dass die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Lebensqualität durch Krankheitssymptome bei den behandelten Patienten verlängert wird [1].

Daher ist eine palliative Chemotherapie bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-2) klar zu empfehlen.

Supportive Massnahmen: wie, wann und bei wem?

Wenn Patienten bei Diagnosestellung in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand sind, ist der Benefit einer palliativen Chemotherapie nicht erwiesen [2]. In dieser Situation, aber auch bei Patienten unter Chemotherapie, sollen unterstützende Massnahmen rechtzeitig eingeleitet werden.

Dazu gehören:

- ▶ **Schmerztherapie** (systemisch und/oder lokal am Plexus coeliacus)
- ▶ **Psychosoziale Unterstützung** und Planung der „End-of-life care“
- ▶ Substitution der **Pankreasenzyme bei exokriner Insuffizienz** (Diarrhoe)
- ▶ Erkennen und Behandlung von **thromboembolischen Ereignissen**, i.d.R. mit LMWH: es treten bei bis zu 30% der Pankreaskarzinompatienten thromboembolische Ereignisse auf. Eine prophylaktische Antikoagulation hat sich aber bisher nicht durchgesetzt: sie verhindert zwar effektiv TE-Ereignisse, verlängert aber das Gesamtüberleben nicht [4].
- ▶ Gewährleisten des **Galleabflusses bei Obstruktion** (in der hochpalliativen Situation nur sinnvoll, wenn der Patient stark unter Pruritus leidet, sonst aber eine notwendige Massnahme vor geplanter Chemotherapie).



En explorant les stratégies thérapeutiques du cancer avancé du pancréas, l'un des cancers les plus mortels, ces dernières années un changement de stratégie a été fait. Le nombre de grands essais randomisés en cours a perdu un peu de poids – après une augmentation impressionnante dans les années 90 et début des années 2000 - et dans les congrès cliniques internationaux le carcinome du pancréas occupe un espace restreint. Mais ce n'est pas un signe d'arrêt, mais le résultat de la réalisation que de nouveaux traitements efficaces seront trouvés quand ils sont ciblés et soi-disant «biomarker-driven». Cela signifie que, avant le début d'une étude de phase III, la population avec une forte probabilité de montrer un bénéfice doit être identifiée dans de petites études translationnelles. Le plus grand changement dans la procédure clinique est sans doute l'intégration des résultats positifs de l'étude PRODIGE 4 (FOLFIRINOX) (1) dans la prise en charge des patients.

Ist Chemotherapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom indiziert?

Eine palliative Chemotherapie kann bei Patienten in gutem Allgemeinzustand sowohl die Lebensdauer wie auch die Lebensqualität verbessern. Eine lebensverlängernde Wirkung der palliativen Chemotherapie (hazard ratio (HR) of 0.64 (95% CI, 0.42– 0.98)) wurde für Patienten in gutem Allgemeinzustand sowohl für Gemcitabine-Monotherapie, wie auch für Gemcitabine-Kombinationen mit Erlotinib, mit Capecitabine und mit Platin-Derivaten gezeigt –, wobei das Konfidenzintervall der HR für die Gemcitabine-

TAB. 1 Häufigkeit der schweren Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) unter Erstlinientherapie			
Grad 3/4 Toxizitäten	FOLFIRINOX (1)	GemCap (7)	Gemcitabine
Hämatologische Toxizitäten			
Neutropenie	46%	23%	19%
Febrile Neutropenie	5%	1%	0.5%
Thrombozytopenie	9%	4%	2%
Nicht-hämatologische Toxizitäten*			
Diarrhoe	13%	5%	1%
Erbrechen	15%	4%	4%
Periphere Neuropathie	8%	0%	0%

*auch eine Alopezie tritt unter FOLFIRINOX signifikant häufiger auf als unter Gemcitabine oder Gemcitabine/Capecitabine

Wahl der Erstlinientherapie: one fits all? FOLFIRINOX

Die von Conroy et al [1] im NEJM publizierten Daten haben erstmals eine – für selektionierte Patienten klar bessere – Alternative zu der seit 1997 standardmässig eingesetzten Gemcitabine-haltigen Erstlinien-Therapie geboten. Die 171 mit FOLFIRINOX behandelten Patienten zeigten eine signifikant bessere Ansprechrate (31% vs 9%), besseres progressionsfreies Überleben (6.4 vs 3.3 Monate) und besseres Gesamtüberleben (11.1 vs. 6.8 Monate, HR 0.57). Auch das Ein-Jahres-Überleben war mit 48% mehr als doppelt so hoch als in der Vergleichsgruppe der 171 Patienten, welche mit Gemcitabine Monotherapie behandelt wurden (20%).

Die Klarheit dieser Resultate und die Deutlichkeit des Überlebensvorteils waren – im guten Sinne – überraschend, nachdem vorher zahlreiche grosse Phase III-Studien (auch solche, die Fluorouracil-, Oxaliplatin- oder Irinotecan-Kombinationen untersuchten) negativ ausgefallen waren. An der Validität der Resultate zweifelt niemand, insbesondere auch da der Vergleichsarm genau die Effektivitätsparameter aufweist, die man seit Jahren mit Gemcitabine-Monotherapie kennt. Die Auswahl der Studienteilnehmer nach eng definierten Kriterien mag zur Deutlichkeit der Resultate beigetragen haben. Diese strikte Auswahl ist nicht nur Vorbild für zukünftige Studien, sondern sollte auch berücksichtigt werden, wenn Patienten im Alltag mit FOLFIRINOX behandelt werden sollen:

- ▶ Alter 18-75 Jahre
- ▶ Metastasiertes, bioptisch gesichertes Adenokarzinom des Pankreas
- ▶ Sehr guter Allgemeinzustand (ECOG 0-1, das heisst nur eingeschränkt bei starker körperlicher Belastung)
- ▶ Normale Nieren- und Leberfunktion, insbesondere Bilirubin nicht höher als 1.5x Oberwert des Labors!
- ▶ Keine begleitenden kardialen Erkrankungen.

Wenn diese Patienten – im Alltag werden das vielleicht 15-25% der Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom sein – über die potentiell belastenden Nebenwirkungen (Diarrhoe Grad 3 oder 4 bei 13% der Patienten) aufgeklärt sind und adäquate Ressourcen bestehen, um allfällige Komplikationen umgehend zu behandeln (Anbindung an ein Zentrum) ist FOLFIRINOX die Therapie der ersten Wahl.

Gemcitabine/Gemcitabine-Kombinationen

Für die Mehrheit der Patienten bleibt Gemcitabine die Therapie der ersten Wahl. Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand kann in der ersten Linie Gemcitabine mit einem Platinum, mit Erlotinib oder mit Capecitabine kombiniert werden [2, 5].

Für die recht gut tolerierte Kombination mit Capecitabine wurde in einer kombinierten Analyse von 3 Studien ein Survival-benefit gezeigt (HR, 0.86; 95% CI, 0.75 to 0.98; p=0.02) [6]. Die Überlebenszeit der Subgruppe von Patienten mit gutem Performance Status betrug 10.1 Monate, die 1-Jahresüberlebensrate war bei 25% [7].

Für die Kombination Gemcitabine/Erlotinib (100 mg/d) wurde ein signifikanter Benefit im medianen Überleben gezeigt (6.2 vs. 5.9 Monate, HR = 0.82) [8]. Auch von dieser Kombination scheint nur eine Subgruppe der Patienten klinisch zu profitieren, leider konnte sie bis heute nicht genauer definiert werden. Das Auftreten eines Erlotinib-assoziierten akneartigen Hautausschlages innert der ersten Wochen der Therapie ist in mehreren Studien mit einem besseren Überleben korreliert. EGFR und k-ras Mutationen (welche in über 80% der Pat. mit Pankreaskarzinom vorliegen) zeigten bisher keinen sicheren prädiktiven Wert. Einzig eine Studie zeigt für –die wenigen – Patienten mit kras wild type eine bessere Prognose bei Behandlung mit Erlotinib als für Patienten mit kras Mutationen [9]. Dies wird prospektiv bestätigt werden müssen.

Zweitlinientherapie: für wen, welche?

Wenn bereits während der Erstlinientherapie eine begleitende supportive Therapie inkl. psychosoziale Betreuung eingeleitet wurde, werden Arzt und Patient darauf vorbereitet sein, in der zweiten Linie ebenfalls nur Patienten in gutem Allgemeinzustand zu behandeln und bei den andern auf „Best Supportive Care“ alleine überzugehen [10]. In Studien sind ca. 51% der Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom fit genug für eine Zweitlinientherapie [9], im klinischen Alltag dürften es weniger sein.

Der onkologische Grundsatz, dass nach einem guten Ansprechen auf die Erstlinientherapie ohne kumulative Toxizität, in der Zweitlinientherapie bei einem Therapieintervall von 4-6 Monaten, nochmals die gleiche Therapie eingesetzt werden kann, gilt auch beim Pankreaskarzinom.

Leider erreicht die Mehrheit der Patienten kein langes therapiefreies Intervall, sodass andere Medikamente in der zweiten Linie eingesetzt werden müssen. Nach einer Gemzar-Monotherapie ist – entsprechend der Studie CONKO-003 [11] – eine Fluoropyrimidine/Oxaliplatin-Kombination am besten untersucht und mit einem Überlebensbenefit gegenüber „best supportive care“ verbunden. Falls bei einem Patienten kein Oxaliplatin eingesetzt werden kann, käme nach Gemzar/Erlotinib eine Capecitabine Monotherapie gemäss der AIO-PK0104 Studie [9] in Frage, wobei das Ansprechen auf die Capecitabine-Monotherapie. Heinemann et al. untersuchten in dieser Studie – der ersten mit geplanter Zweitlinientherapie – die Therapiesequenz Gemcitabine/Erlotinib gefolgt von Capecitabine vs. Capecitabine/Erlotinib gefolgt von Gemcitabine. Das Gesamtüberleben der 261 Patienten war nicht unterschiedlich je nach Therapiegruppe.

Eine Standard-Zweitlinientherapie nach FOLFIRINOX gibt es nicht, wobei die meisten Onkologen bei Patienten, die für eine Zweitlinientherapie qualifizieren, Gemcitabine Monotherapie einsetzen dürften.

Prädiktive Faktoren

Der **Performance Status** ist – wie oben erwähnt – der wichtigste prädiktive Faktor für den Benefit einer palliativen Chemotherapie.

Für das Ansprechen auf Gemcitabine scheint die Expression von **Human equilibrative nucleoside transporter 1(hent1)** wichtig zu sein, wobei bestätigende Studien noch ausstehen [12].

Wie oben erwähnt, ist das **Auftreten eines Hautausschlags** unter Erlotinib assoziiert mit einem besseren Ansprechen, was zwar nicht vor aber doch rasch nach Beginn der Therapie evaluierbar ist.

Ein stark erhöhtes **CA 19-9** ist ein negativer prognostischer Faktor, ein Abfall des CA 19-9 Wertes rasch nach Therapiebeginn ist aber kein guter Prädiktor für einen verlängertes Überleben [13].

Um Therapien gezielter einsetzen zu können, sollte die Evaluierung von prädiktiven Faktoren (Biomarkern) hohe Priorität bei zukünftigen Studien haben.

Ausblick: das Stroma als Target?

Pankreaskarzinome sind typischerweise von deutlicher Fibrosierung in und um den Tumor begleitet (desmoplastische Reaktion). Dieses hypo-vaskularisierte Fibrose-Gewebe erschwert nicht nur die Bildgebung, sondern mag auch die Chemotherapie-Zufuhr zum Tumor erschweren. Ausserdem scheinen Signale der Stromazellen für das Ueberleben und Metastasieren des Tumor essentiell zu sein und mögen auch bei der Entwicklung von Therapie-Resistenz eine Rolle spielen. Das von Stroma-Fibroblasten in die extrazelluläre Matrix abgegebene Protein SPARC ist bei Pankreaskarzinomen reichlich vorhanden und ein schlechter prognostischer Faktor. Nab-Paclitaxel ist eine Albumin-gebundene Form von Paclitaxel, das – via Albumin – an SPARC bindet und so lokal wirkt. In der Kombinationsbehandlung mit Gemcitabine kann dadurch die tumorale Gemcitabine Konzentration erhöht werden [14]. Die Kombination Gemcitabine/nab-Paclitaxel wird aktuell in einer internationalen Phase III Studie untersucht.

TAB. 2 Therapieschemata beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom			
Schema	Medikamente		Wiederholung
Erstlinientherapie			
Gemcitabine Monotherapie* (3)	Gemcitabine 1000mg/m2 über 30min. iv.	Tag 1, 8, 15	Tag 28**
Gemcitabine/ Capecitabine SAKK-Schema (7)	Gemcitabine 1000mg/m2 über 30min. iv.	Tag 1, 8	Tag 21
	Capecitabine 650mg/m2 po. zweimal täglich	Tag 1-Tag 14	
Gemcitabine/ Capecitabine MRC-Schema (6)	Gemcitabine 1000mg/m2 über 30min. iv.	Tag 1, 8, 15	Tag 28**
	Capecitabine 830 mg/m2 po. zweimal täglich	Tag 1-Tag 21	
FOLFIRINOX (1)	Oxaliplatin 85mg/m2 über 2 Std. iv. Leucovorin 400mg/m2 über 2 Std. iv. Irinotecan 180mg/m2 über 90 min. iv. 5FU 400mg/m2 Bolus iv. 5FU 2400mg/m2 über 46Std. iv		Tag 14
Zweitlinientherapie			
OFF (11)	Oxaliplatin 85mg/m2 über 2 Std. iv.	Tag 8, 22	Tag 43
	Leucovorin 200mg/m2 über 30min. iv. 5FU 2000mg/m2 über 24Std. iv	Tag 1,8,15,22	

*Gemcitabine ist in der Schweiz das einzige zugelassene Medikament beim Pankreaskarzinom
**Gemcitabine wird im ersten Zyklus in 7 von 8 Wochen verabreicht

Prof. Dr. med. Viviane Hess

Leitende Ärztin Klinik für medizinische Onkologie
Leiterin Clinical Cancer Research Center (CCRC)
Universitätsspital Basel, 4031 Basel
vhess@uhbs.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ FOLFIRINOX ist ein neuer Standard für die Erstlinienbehandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms. Patienten müssen aber sorgfältig (nach den gleichen Kriterien wie in der Conroy Studie) ausgewählt werden
- ◆ Gemcitabine Monotherapie bleibt Standard für die Mehrheit der Patienten, bei gutem Allgemeinzustand kann es kombiniert werden mit Capecitabine, Erlotinib oder einem Platinum
- ◆ Supportive Massnahmen sollen bereits ab Diagnosestellung angeboten werden. Patienten in schlechtem Allgemeinzustand profitieren von einer systemischen Chemotherapie nicht
- ◆ Zweitlinientherapien können bei Patienten in gutem Allgemeinzustand angeboten werden. Weitere klinische Studien sind hier notwendig
- ◆ Prädiktive Faktoren (hent1, SPARC, kras und mehr) sind dringend nötig zur zielgerichteten Behandlung und sollten Bestandteil jeder zukünftigen Studie sein

Message à retenir

- ◆ FOLFIRINOX est un nouveau standard pour le traitement de première ligne du cancer du pancréas métastatique. Cependant, les patients doivent être soigneusement sélectionnés (selon les mêmes critères que dans l'étude Conroy)
- ◆ La gemcitabine en monothérapie est la norme pour la majorité des patients en bon état général. Elle peut être combinée avec la capécitabine, l'erlotinib ou une platine
- ◆ Les mesures de soutien devraient déjà être disponibles à partir du diagnostic. Les patients en mauvais état général ne profiteront pas d'une chimiothérapie systémique
- ◆ Des thérapies de deuxième ligne sont disponibles pour les patients en bon état général. Des études cliniques ultérieures seront nécessaires
- ◆ Les facteurs prédictifs (hent1, SPARC, Kras et autres) sont nécessaires d'urgence pour le traitement ciblé et devraient faire partie de toute étude future

Literatur:

1. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817–25.
2. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2607–15.
3. Burris H, Moore M, Anderson J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403–13.
4. Riess H, Pelzer U, Opitz B, et al. A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy: Final results of the CONKO-004 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28 (15s): abstract 4033.
5. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008;8:82.
6. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5513–8.
7. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al; Swiss Group for Clinical Cancer Research, Central European Cooperative Oncology Group. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:2212.
8. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, 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.
9. Heinemann V, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt D, Kettner E, Märten A, Winkelmann C, Klein S, Kojouharoff G, Gauler TC, Fischer von Weikersthal L, Clemens MR, Geissler M, Greten TF, Hegewisch-Becker S, Rubanov O, Baake G, Höhler T, Ko YD, Jung A, Neugebauer S, Boeck SH. Gemcitabine plus erlotinib (GE) followed by capecitabine (C) versus capecitabine plus erlotinib (CE) followed by gemcitabine (G) in advanced pancreatic cancer (APC): A randomized, cross-over phase III trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO-PK0104). *Gut* 2012. doi:10.1136/gutjnl-2012-302759
10. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2010;363:733–42.
11. Pelzer U, Schwane I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dorken B, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III- study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer* 2011;47:1676–81.
12. Farrell JJ, Elsaleh H, Garcia M, Lai R, Ammar A, Regine WF, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 levels predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;136:187–95.
13. Hess V, Glimelius B, Grawe P, Dietrich D, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008;9:132–8.
14. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, Laheru DA, Smith LS, Wood TE, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: A phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2011;29:4548–54.