

## **Ergänzungen 2018**

**zur 3. Auflage des Buches**

**„Tumorerkrankungen der Bauchspeicheldrüse“ (2013)**

### **Teil A**

- I) Zur Chemotherapie des Pankreaskarzinoms**
  - Palliative Chemotherapie**
    - Erst-Linien-Therapie
    - Zweit-Linien-Therapie
  - Adjuvante Therapie**
  - Neoadjuvante Therapie**
- II) Ergänzende lokale Therapieansätze**
- III) Weitere, z. Z. noch experimentelle Therapieansätze**

## I) Zur Chemotherapie des Pankreaskarzinoms

In den vergangenen 5-6 Jahren konnten auf dem Gebiet der Chemotherapie des exokrinen Pankreaskarzinoms beachtenswerte Ergebnisse erzielt werden, und zwar sowohl

- auf dem Gebiet der **palliativen Chemotherapie** des nicht-resezierbaren Karzinoms, als auch
- auf dem Gebiet der **adjuvanten Chemotherapie**, d.h. einer Chemotherapie nach Resektionen des Primärtumors, die in kurativer Intention durchgeführt wurden.

Über die besseren Ergebnisse in der palliativen Therapie sind auch die Hoffnungen auf eine sog. **neoadjuvante Chemotherapie** gestiegen, d.h. die Hoffnung auf Resektion eines primär nicht-operablen Karzinoms nach einer vorangehenden Chemotherapie mit den zur Zeit wirksamsten Schemata FOLFIRINOX und Gemcitabine+nab-Paclitaxel (Abraxane (R)).

### Palliative Chemotherapie:

#### *Erst-Linien-Therapie:*

Erst-Linien-Chemotherapien mit den neuen Therapieschemata **FOLFIRINOX** (eine Kombinations-Chemotherapie mit 5-Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin + Irinotecan) (Conroy et al. 2011) oder der Kombination von **Gemcitabine + nab-Paclitaxel** (Abraxane ®) (von Hoff et al. 2013) zeigten signifikant bessere Ergebnisse als die früheren Studien mit einer Gemcitabine-Monotherapie - und zwar sowohl für das initiale Ansprechen (Tumorverkleinerungen um mehr als 50% der Ausgangsgröße) als auch für das Langzeitüberleben. (x)

Diese beiden Therapieschemata stellen daher heute die Therapieschemata der Wahl für die Erst-Linientherapie des nicht-operablen Pankreaskarzinoms dar.

Vielfach wird heute folgendes Vorgehen empfohlen:

Erst-Linien-Chemotherapie bei Patienten in gutem bis sehr gutem Allgemeinzustand:

**FOLFIRINOX;**

Erst-Linien-Therapie bei Patienten in mäßigem bis gutem Allgemeinzustand:

**Gemc.+ nab-Paclitaxel;**

Erst-Linien-Therapie bei Pat. in deutlich reduziertem Allgemeinzustand:

**Gemcitabine mono**

oder evtl. die Kombinationstherapie von **Gemcitabine+Erlotinib /Tarceva®**).

(x) (Diese Ergebnisse zur Tumorverkleinerung in diesen klinischen Therapiestudien entsprechen denen einer intraarteriellen Chemotherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit einer Kombination von Gemcitabine+ Mitomycin C in kleineren, nicht randomisierten Therapiereihen in früheren Jahren, verg. R. Klapdor et al. 2000).

## *Zweit-Linien-Therapie*

In den letzten Jahren konnte auch die Wirksamkeit von Zweit-Linien-Therapien in prospektiven randomisierten klinischen Therapiestudien bestätigt werden:

Dies gilt einmal

- für eine Therapiestudie, die zeigen konnte, daß eine Zweit-Linien-Therapie mit **5FU/Folinsäure + Oxaliplatin nach einer Erst-Linientherapie mit Gemcitabine** im Vergleich zu einer alleinigen symptomatischen Therapie die klinischen Symptome und die Überlebenszeit von Patienten mit Pankreaskarzinomen verbessert (U. Pelzer et al. 2011),
- für eine randomisierte prospektive klinische Therapiestudie der letzten Jahre mit einer Kombination aus **5Fluorouracil/Folinsäure + nal-Irinotecan (Onyvide®) nach einer Erst-Linien-Therapie mit Gemcitabine** (A. Wang-Gillam et al. 2016). Dieses modifizierte sog. nanoliposomale Irinotecan (nal-IRI) soll die Wirkung des konventionellen Irinotecans, das auch bereits in Kombination mit 5-FU in Einzelfällen gute Ergebnisse bei Patienten mit Pankreaskarzinomen erbringen konnte (R. Klapdor et al. 2003), erhöhen.
- und für Therapiestudien zur Zweit-Linien-Therapie mit **Gemcitabine+nab-Paclitaxel nach einer Erst-Linien-Therapie mit FOLFIRINOX** (A. Portal et al. 2015) bzw. für **5-FU haltige Zweit-Linien-Therapien nach einer Erst-Linien-Therapie mit Gemcitabine+nab-Paclitaxel** (G. Giordano et al. 2016).

### **Adjuvante Chemotherapie:**

Auf dem Gebiet der adjuvanten Chemotherapie, d.h. einer Chemotherapie, die nach einer Resektion eines Tumors in der Regel über 6 Monate sozusagen „sicherheitshalber“ gegeben wird, um die Zahl der Heilungen zu erhöhen, hat eine prospektive randomisierte klinische Therapiestudie der letzten Jahre gezeigt, daß eine Kombinations-Chemotherapie mit **Gemcitabine + Capecitabine** die Ergebnisse gegenüber einer alleinigen Therapie mit Gemcitabine oder 5-Fluorouracil signifikant verbessert (Neoptolemos et al. 2016).

Die Therapie mit der Kombination von Gemcitabine + Capecitabine wird daher heute in der Regel als Therapie der ersten Wahl für die adjuvante Therapie nach Resektion eines Pankreaskarzinoms empfohlen.

### **Neoadjuvante Chemotherapie:**

Durch den Einsatz der Kombinationsschemata FOLFIRINOX bzw. Gemcitabine+nab-Paclitaxel scheinen sich die Möglichkeiten einer sog. neoadjuvanten Chemotherapie des Pankreaskarzinoms zu verbessern.

Mit einer neoadjuvanten Therapie bezeichnet man den Versuch, ein primär nicht operables Karzinom durch eine Tumorthherapie in ein resektables Karzinomleiden zu überführen, um es dann resezierten zu können. Eine erfolgreiche neoadjuvante Therapie kann die Prognose eines Patienten mit einem Pankreaskarzinom deutlich verbessern, da die nach einer derartigen Therapie resezierten Patienten eine Überlebenszeit aufweisen, die derjenigen der Patienten mit einem primär resektablem Tumor entspricht.

Zur Zeit laufen verschiedene randomisierte, prospektive klinische Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie des Pankreaskarzinoms, von denen in Zukunft wohl befürwortende Empfehlungen zu erwartet sein dürften.

Für die Möglichkeit dieser Konzepte sprechen auch eigene Ergebnisse zur primär palliativen Chemotherapie von Patienten mit fortgeschrittenen, metastasierten Pankreaskarzinom:

Von den ersten 15 Patienten mit metastasierten Pankreaskarzinomen, die wir mit dem Schema FOLFIRINOX behandelt hatten, zeigten 3 Patienten in der Bildgebung und nach dem Tumormarkerverlauf eine CR (Komplette Remission). Eine spätere Operation zeigte bei 2 dieser Patienten kein Tumorgewebe mehr im Bereich des früheren Primärtumors und der früheren Lebermetastasen, bei einer Patientin nur noch 1 kleine Lebermetastase. 1 dieser 3 Patienten ist bis heute (über 4 Jahre) tumorfrei, die anderen beiden Patienten erkrankten später wieder an einem Rezidiv (aber nicht im Bereich des früheren Primärtumors!), überleben aber heute bereits mehr als 4 Jahre.

## II) Ergänzende lokale Therapieansätze

Zusätzlich zu schon bekannteren **lokoregionalen Therapieversuchen** über die die Leber und/oder das Pankreas versorgenden Arterien, wie der HAI (isolierte hepatische transarterielle Infusion), der TACE (transarterielle Chemoembolisation) oder der SIRT (selektive interne Radiotherapie)

wird heute an relativ neuen Möglichkeiten gearbeitet, um Tumore oder Tumorgewebe durch **direkte lokale Einwirkung** auf einen Tumor zu zerstören.

Hierzu gehören z.B.:

- die sog. **HIFU-Verfahren**. Hier wird versucht, Tumorgewebe durch hochenergetische Ultraschallwellen, die durch akustische Linsen fokussiert werden, zu zerstören. Im Fokuspunkt der Ultraschallwellen entstehen so Temperaturen von ca. 90 Grad Celsius;
- die sog. **Irreversible Elektroporation (IRE)**. Hier werden während einer Operation unter Ultraschall-Kontrolle mehrere Elektroden exakt in und an einem Tumor platziert, über die dann starke Stromstöße in das erkrankte Gewebe geleitet werden, um das Tumorgewebe zu zerstören.

- Mit diesen Verfahren soll auch die Behandlung einzelner Lebermetastasen möglich sein/möglich werden;
- und
- Verfahren wie **HIPEC und PIPAC zur wirksameren Behandlung einer Ausdehnung eines Tumors in der Bauchhöhle** bzw. über das Bauchfell (Peritoneum), wie
    - die Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (**HIPEC**). Hier wird während eines operativen Eingriffs die Bauchhöhle eröffnet, möglichst alles sichtbare Tumorgewebe der Peritonealkarzinose operativ entfernt. Dann werden mehrere Zugänge und Abgänge in die Bauchhöhle gelegt und dann nach Verschluss der Bauchhöhle diese mit einer auf 41 bis 42 Grad Celsius erwärmten Chemotherapielösung gespült. Durch diese „Vor-Ort“ Behandlung können wesentliche höhere Zytostatika-Konzentrationen in der Bauchhöhle zur Behandlungen der Tumor-Absiedlungen erreicht werden, als bei alleiniger intravenöser Gabe.
    - die jüngst entwickelte **PIPAC**-Methode (Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy oder Intraperitoneale Druck-Aerosol-Chemotherapie). Hier wird per Schlüssellochtechnik (laparoskopisches Vorgehen) der Chemo-Wirkstoff als Nebel (Aerosol) unter Hochdruck im Bauchraum versprüht. Dadurch sind die Tröpfchen besonders fein. Sie verteilen sich gleichmäßiger und dringen tiefer in das Bauchfell ein.

Obwohl alle diese lokalen Therapieansätze zunehmendes Interesse und auch zunehmende Anwendung in einer zunehmenden Anzahl an Kliniken finden, sind – abgesehen von Einzelentscheidungen - abschließende Beurteilungen und Empfehlungen zur Zeit aber noch nicht möglich. Vorher sind weitere Untersuchungen, Studien und Erfahrungen zu fordern.

### III) Weitere, zur Zeit noch experimentelle Therapieansätze

Mit zunehmendem Einblick in die Molekularpathologie des Pankreaskarzinoms eröffnete und eröffnet sich eine Vielzahl neuer Therapieansätze.

Die neuen Substanzen greifen vorwiegend entweder in dem Bindegewebe (Stroma), in das die Tumorzellen eingebettet sind, oder im Immunsystem des Organismus an.

Aktuelle Ansätze sind z.B. Versuche

- mit dem Antikörper Pamrevlumab gegen CTGF (connective tissue growth factor),
- mit dem Impfstoff TG01 gegen KRAS-Peptide,

- mit PAG (PEGPH20 = PEGylierte rekombinante humane Hyaluronidase) gegen Hyaluronsäure (HA) im Tumormikromilieu der Pankreaskarzinome,
- mit dem Antikörper Demcizumab, der DLL4 blockt und damit mit den NOTCH-Signalweg interferiert,
- mit LDE225, das therapeutisch in den SHH-Signalweg (Sonic-Hedgehog-Signalweg) eingreift,
- mit PF-04136309, einem CCR2-Inhibitor, der tumorassoziierte Macrophagen eliminieren soll,
- mit pegyliertem humanem Interleukin 10 (IL 10) über eine Expansion tumorspezifischer T-Zellen,
- mit CPI-613 über einen Eingriff in den mitochondrialen Tumorstoffwechsel,
- mit Stammzellinhibitoren (BB1608) über eine Hemmung des STAT3-Signalweges,
- mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (monoklonalen Antikörpern gegen CTLA-4 oder PD-1/-L1 ) zur Aufhebung einer peripheren Immuntoleranz,
- mit anti CD 40 Antikörpern zur Steigerung der dendritischen Zellen,
- mit dem PARP-Inhibitor und Platinderivaten bei Nachweis von Mutationen in den DNA-Reparaturgenen BCRA1/2,
- mit Immunisierung gegen hTERT (humane Telomerase reverse Transkriptase) mittels Vakzinierung, (hTERT ist ein immunogenes Protein, das in nahezu allen humanen Tumoren exprimiert ist und eine wesentliche Rolle in der Onkogenese spielt),

oder

- mit sog. Tumor Treating Fields (TTF). Hier wird versucht, über von extern applizierte elektrische Felder (spezieller Bauchgurt mit Akku) z.B. in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie ein Tumorleiden, auch in Kombination mit einer Chemotherapie, günstig zu beeinflussen.

Abgesehen von dem Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib® in Form einer Kombinationstherapie mit Gemcitabine (2007 zugelassen) hat bis heute aber kein weiterer Ansatz zur Behandlung des Pankreaskarzinoms zugelassen werden können.

Allerdings laufen bereits erste Phase I-/Phase II- oder auch Phase III-Studien, z.B.

- eine Phase- III –Studie mit PAG in Kombination mit Gemcitabine+ nab-Paclitaxel,
- eine Phase I-Studie mit CPI-613 in Kombination mit FOLFIRINOX,
- eine Phase II-Studie mit IGF-1 in Kombination mit Gemcitabine+nab-Paclitaxel,
- eine Phase II Studie mit dem humanisierten Antikörper Isteratumat (M11-41) gegen IGF-1 im Kombination mit Gemcitabine+nab-Paclitaxel, oder
- eine Phase III Studie mit PEGylated human IL10 (AM0010) in Kombination mit 5FU als Zweitlinientherapie.

