

FOLFIRINOX, der neue Standard?

# Chemotherapie-Optionen beim metastasierten Pankreaskarzinom

In Europa stellt das Pankreaskarzinom die 10. häufigste Krebserkrankung sowie die 5. häufigste krebisbedingte Todesursache dar. Die Inzidenz liegt im Bereich von 7–10/100 000/Jahr (1). Rund 95% der Pankreaskarzinome betreffen den exokrinen Anteil der Bauchspeicheldrüse, wobei die duktafen Adenokarzinome den weitaus häufigsten Typ ausmachen. Die Operation stellt die einzige potentiell kurative Therapieoption im Frühstadium dar. Zirka 85% der Pankreas-Adenokarzinome sind bei Diagnosestellung jedoch bereits lokal fortgeschritten oder metastasiert und somit nicht mehr kurativ operabel.



Dr. med. Dr. sc. nat.  
Daniel Horber  
St. Gallen

**En Europe, le carcinome du pancréas est le cancer le dixième le plus souvent et la cinquième cause de décès par cancer. L'incidence varie de 7–10/100000/par année (1). Environ 95% des cancers du pancréas affectent la partie exocrine du pancréas, les adénocarcinomes canauxaires représentent de loin le type le plus commun. La chirurgie est la seule option thérapeutique potentiellement curative dans l'état précoce. Environ 85% des adénocarcinomes du pancréas sont déjà à l'état local avancé ou métastatique au moment du diagnostic et ne sont donc plus opérables de façon curative.**

Die Prognose beim Pankreaskarzinom ist schlecht. Nur rund ein Viertel der Patienten überlebten im Jahr 2006 das erste Jahr nach Diagnosestellung und nur 6% überlebten 5 Jahre. Im lokal fortgeschrittenen Tumorstadium betrug das mediane Überleben 8–12 Monate, im metastasierten Stadium nur zirka 4–6 Monate.

## Palliative Therapieoptionen

Im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorstadium stellt die palliative Chemotherapie die wichtigste therapeutische Option dar. Diese kann sowohl das Gesamtüberleben als auch die Lebensqualität der Patienten verbessern.

TAB. 1 Effizienzdaten von Kombinations-Chemotherapien in der 1 <sup>o</sup> Therapielinie beim metastasierten Pankreaskarzinom gegenüber einer Gemcitabine Monotherapie		
	FOLFIRINOX (7)	nab-Paclitaxel+Gemcitabin(8)
PFS	6.4 (3.3)	5.5 (3.7)
OS	11.1 (6.8)	8.5 (6.7)
RR (%)	31% (9%)	23% (7%)

In Klammern Werte der Gemcitabine Monotherapie in den jeweiligen Studien (Vergleichsarm). PFS: Progressionsfreies Überleben in Monaten. OS: Gesamtüberleben in Monaten. RR: Objektive Ansprechrate

Weitere palliative Therapieoptionen sind das Stenting bei Cholestase, die palliativen Bypass-Operationen, die Radiotherapie oder kombinierte Radio-/Chemotherapie sowie die Plexusblockade bei lokalen Schmerzzuständen.

Seit der Publikation von Burris im Jahre 1997 war die palliative Chemotherapie mit Gemcitabine für lange Zeit die Standardbehandlung beim metastasierten Pankreaskarzinom (2). Trotz einer Vielzahl von Studien mit Testung anderer Chemotherapeutika-/Kombinationen und sogenannten gezielten Therapien (targeted therapies) konnte bis 2011 keine Behandlung die Monotherapie mit Gemcitabine als Standard ablösen. Verschiedene Kombinations-Chemotherapien zeigten bei ausgewählten Patientenpopulationen jedoch eine Verbesserung der Überlebenszeit.

## Chemotherapie-Optionen

Der Vorteil einer palliativen Chemotherapie gegenüber einer besten supportiven Behandlungen (BSC) wurde in einer Vielzahl von Studien belegt und in einer Meta-Analyse 2007 zusammengefasst (3).

### Gemcitabine plus Erlotinib

In einer Phase III Studie (4) konnte die Kombination von Gemcitabine mit Erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>) einen geringen, jedoch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer Gemcitabine Monotherapie zeigen (6,2 Monate versus 5,9 Monate). Der Überlebensvorteil wird im Allgemeinen in der Schweiz als nicht relevant beurteilt. Die Kombinationstherapie ist in der Schweiz nicht zugelassen.

### Gemcitabine plus Capecitabine

Zwei Phase-III Studien verglichen eine Kombinations-Chemotherapie von Gemcitabine plus Capecitabine (Xeloda<sup>®</sup>) gegen Gemcitabine alleine (5,6). Beide Studien konnten keinen signifikanten Überlebensvorteil der Kombinationstherapie zeigen. In der Subgruppe der Patienten mit sehr gutem Performancestatus resultierte in einer Studie jedoch ein besseres Gesamtüberleben durch die Kombinationstherapie (10,1 Monate versus 7,4 Monate). Die Lebensqualität war in beiden Studien zwischen den Behandlungssarmen nicht signifikant unterschiedlich.

## FOLFIRINOX

Eine interessante Kombination bestehend aus Folsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan und Oxaliplatin wurde gegen die bisherige Stan-

dardtherapie Gemcitabine verglichen und 2011 publiziert (7). Diese Kombination zeigte nicht nur eine deutlich höhere objektive Ansprechrate als die Monotherapie sondern wies ein signifikant längeres Gesamtüberleben bei insgesamt besserer Lebensqualität auf (siehe Tab. 1).

Der Preis der intensiveren Behandlung bestand allerdings in einer deutlich höheren Gesamttoxizität. Die Häufigkeit hämatologischer sowie nicht-hämatologischer Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) war gleichermassen betroffen. Unter den hämatologischen Nebenwirkungen traten signifikant häufiger Neutropenien (46 vs 21%), febrile Neutropenien (5 vs 1%) und Thrombozytopenien (9 vs 4%) auf. Unter den nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren Diarrhoe (13 vs 2%), Alopezie (11 vs 1%) sowie eine sensorische Neuropathie (9 vs 0%) signifikant häufiger. Trotz der höheren Toxizitätsrate beeinflusste dies die durchschnittliche Lebensqualität der Patienten nicht massgeblich, da offenbar die Lebensqualität primär durch das Fortschreiten der Tumorerkrankung bestimmt wurde.

Die Erhaltung der Lebensqualität ist für eine palliative Behandlung ein massgeblicher Qualitätsfaktor. Für die Patienten ist sie oftmals wichtiger als die reine Verlängerung der Überlebenszeit.

### Nab-Paclitaxel plus Gemcitabine

Am ASCO GI-Kongress 2013 wurden die Daten der Phase III MPACT Studie vorgestellt. In dieser Studie wurde eine Kombinations-Chemotherapie von nab-Paclitaxel plus Gemcitabine mit einer Gemcitabine Monotherapie in der 1°Therapielinie beim metastasierten Pankreaskarzinom verglichen. Das Albumin-gebundene Paclitaxel (nab-Paclitaxel=Abbraxane®) kann gegenüber herkömmlichem Paclitaxel auf einen Lösungsvermittler verzichten und besitzt eine relevante Wirkung beim Pankreaskarzinom.

Die Effizienzdaten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Gegenüber Gemcitabine konnte die Kombination mit nab-Paclitaxel das Gesamt- und progressionsfreie Überleben sowie die objektive Ansprechrate signifikant erhöhen.

Die Nebenwirkungsraten (Grad 3 und 4) hämatologisch und nicht-hämatologisch waren gegenüber einer Gemcitabine Monotherapie ebenfalls deutlich erhöht. An hämatologischen Nebenwirkungen kam es vor allem zu Neutro- und Thrombozytopenien (38 respektive 13%). Bei den nicht-hämatologischen Nebenwirkungen dominierten Müdigkeit (17%) sowie die peripheren Neuropathien (17%), welche allerdings nach Absetzen der Medikation sich im Median innerhalb von 4 Wochen auf Grad 0-1 zurückbildeten.

### Wahl der palliativen Chemotherapie

Die Patientenselektion in der FOLFIRINOX- wie auch in der MPACT-Studie war strenger als in anderen Studien zuvor. Nur Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom in gutem Performancestatus 0-1 und mit normalen (MPACT) oder lediglich leicht erhöhten Bilirubinwerten (FOLFIRINOX: maximal 1,5fach des oberen Normwertes) konnten eingeschlossen werden. Diese Einschlusskriterien führten dazu, dass der Anteil an Patienten mit einem Karzinom im Pankreaskopfbereich oder mit bereits vorhandenen Gallenweg-Stents gegenüber anderen Studien deutlich geringer war.

Bei ausgewählten, insbesondere fitten Patienten, welche bereit sind eine intensivere Therapie mit potentiell mehr Nebenwirkungen und regelmässigen Kontrollen auf sich zu nehmen, ist eine

dieser Kombinationstherapien in der Erstbehandlung primär empfohlen. Im Patientenkollektiv unserer Institution macht der Anteil an Patienten mit Performancestatus 0-1, Alter unter 70 Jahren und normalem bis lediglich leicht erhöhtem Bilirubin (ohne oder nach Stenting) rund 2/3 der Fälle aus. Für diese Patienten ist FOLFIRINOX der neue Standard. Als 2°Linientherapie empfehlen wir im Falle eines weiterhin guten Allgemeinzustands die Kombinationsbehandlung von nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. Nab-Paclitaxel ist zur Behandlung des Pankreaskarzinoms in der Schweiz bisher nicht zugelassen. Eine vorgängige Kostengutsprache ist notwendig

**Dr. med. Dr. sc. nat. Daniel Horber**

Kantonsspital St. Gallen, Onkologie/Hämatologie  
Rorschacherstr. 95, 9007 St. Gallen  
daniel.horber@kssg.ch

**Aktualisierte Fassung des Beitrages aus „der informierte arzt“ Ausgabe 10/2011**

#### Literatur:

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581–592
2. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2403–2413
3. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1960–1966
4. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2607–2615
5. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2212–2217
6. Cunningham D, Chau I, Stocken C, et al. Phase III randomised comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5513–5518
7. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817–1825
8. Abstract Nr.148 ASCO 2013 MPACT Trial (vorgestellt durch D. Von Hoff)

#### Take-Home Message

- ◆ Die palliative Chemotherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom verlängert das Gesamtüberleben und kann die Lebensqualität verbessern
- ◆ Eine Kombinations-Chemotherapie nach Schema FOLFIRINOX ist bei jüngeren, fitten Patienten in der 1°Therapielinie vorzuziehen
- ◆ Die Kombinations-Chemotherapie mit nab-Paclitaxel und Gemcitabine stellt bei fitten Patienten eine wertvolle Therapieoption dar. Nab-Paclitaxel ist bisher zur Behandlung des Pankreaskarzinoms nicht zugelassen und benötigt eine vorgängige Kostengutsprache
- ◆ Aufgrund der höheren Nebenwirkungsrate ist mit häufigeren Arzt-Konsultationen bei den Kombinations-Chemotherapien zu rechnen

#### Message à retenir

- ◆ La chimiothérapie palliative dans le cancer du pancréas métastatique prolonge la survie globale et peut améliorer la qualité de vie
- ◆ Une chimiothérapie de combinaison d'après le régime FOLFIRINOX est préférable chez les patients plus jeunes, en forme pour le traitement de première ligne
- ◆ La chimiothérapie de combinaison avec nab-paclitaxel et la gemcitabine chez des patients en forme est une option de traitement précieuse. Nab-paclitaxel n'est pas encore approuvé pour le traitement du cancer du pancréas et exige précédemment un remboursement des coûts
- ◆ En raison du taux élevé d'effets secondaires de fréquentes visites chez le médecin sont à attendre avec une chimiothérapie d'association