

- ▶ Eine **nanoliposomale Irinotecan-Formulierung** gewährleistet eine längere Halbwertszeit des aktiven Metaboliten und bietet gute Kombinationsmöglichkeiten z. B. im Folfirinox-Schema beim Pankreaskarzinom.



Pankreaskarzinom

Weiterentwickeltes Zytostatikum mit großem Potenzial

Redaktion: Katharina Miedzinska, MSc

Im Rahmen der diesjährigen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) in Basel diskutierten Experten über unterschiedliche Therapiemöglichkeiten des Pankreaskarzinoms und zeigten, wie zukünftige Therapiestrategien das Management der Erkrankung weiter optimieren könnten.

Das Pankreaskarzinom ist weltweit die vierhäufigste Krebstodesursache. „Beim Pankreaskarzinom handelt es sich um die bösartigste Erkrankung im gesamten Gastrointestinaltrakt“, erklärt Prof. Dr. Volker Heinemann, Direktor des Comprehensive Center CCC^{LMU}, Krebszentrum München, und ergänzt: „Das Überleben ist relativ begrenzt und abhängig davon, ob es sich um ein resektables Karzinom handelt, ob die Erkrankung lokal fortgeschritten oder metastasiert ist.“

Bedeutung des Tumor-Stromas

Charakteristisch für das Pankreaskarzinom ist das Wechselspiel zwischen Tumor- und Stromazellen, bei dem es zur Ausschüttung unterschiedlicher Faktoren, darunter Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-1 und -6 (IL-1, IL-6) und Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF), kommt, wobei das Stroma von großer Bedeutung für das Wachstum der Tumorzellen ist. Heinemann: „Ein dichtes Stroma, das den interstitiellen Druck im Tumor erhöht, behindert die Perfusion, was sich nachteilig auf die Effektivität von Chemotherapeutika auswirkt.“

Die Erforschung prädiktiver Faktoren, die

Aufschluss über die Wirksamkeit einzelner Medikamente geben könnten, war bis heute nicht durchschlagend.

Therapie des Pankreaskarzinoms gestern und heute

Zwar war Gemcitabin in den letzten Jahrzehnten als Mono- oder Kombinationstherapie (meistens mit 5-Fluoruracil) eine Standardtherapie, Versuche mit Therapiekonzepten, die bei anderen Tumorentitäten effektiv waren, blieben beim Pankreaskarzinom jedoch weitgehend ohne Erfolg. Die wichtigsten Entwicklungen bei der Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms stellen, so Heinemann, intensivierte Chemotherapien wie das Behandlungskonzept Folfirinox dar, das im Vergleich zu Gemcitabin einen Überlebensvorteil zeigt.¹ Eine weitere Entwicklung geht aus der NAPOLI-1-Studie mit nano-liposomalem Irinotecan (Nal-IRI, MM-398) hervor. Nal-IRI, ein Topoisomerasehemmer, ist u. a. durch eine verlängerte Halbwertszeit charakterisiert. Da das Irinotecan in verkapselter Form vorliegt, ist die Verweildauer des Wirkstoffs im Plasma verlängert, ebenso wie die Wirkdauer des aktiven Metaboliten SN-38, was wiederum in einer erhöhten Penetration im Tumorgewebe resultiert. PD Dr. Friedrich Oettle, Friedrichshafen: „Das Potenzial von Irinotecan beim Pankreaskarzinom zeigt sich in mehreren Phase-II-Studien, in denen das Gesamtüberleben unter der Substanz verlängert werden konnte.“

Ziel von NAPOLI-1, anfangs eine zweiarmige Studie nach Progression unter einer Gemcitabin-haltigen Therapie, war es, die Wirksamkeit von 5-FU/LV (n = 30) und MM-398 zu vergleichen. Erste Daten wiesen darauf hin, dass eine Kombination der beiden Substanzen möglich sei, weswegen die Studie nach einer Adaptierung des Studiendesigns als randomisierte Phase-III-Studie bei Patienten mit Gemcitabin-refraktärem, metastasiertem Pankreaskarzinom (n = 417) neu aufgenommen wurde. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Patienten erhielten entweder MM-398 (n = 151), MM-398 in Kombination mit 5-FU-Leucovorin (n = 117) oder 5-FU-Leucovorin (n = 149), wobei Patienten unter der Kombination von MM-398 und 5-FU-Leucovorin ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben hatten als die Kontrollgruppen (6,1 vs. 4,2 Monate; p = 0,012; unstratified HR = 0,67; 95%-KI: 0,49–0,92). Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie waren Neutropenie, Fatigue, Diarrhö und Erbrechen.^{2, 3} Oettle: „Nal-IRI bietet zukünftig vielversprechende Kombinationsmöglichkeiten für das Management des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms.“ Die Zulassung der Substanz wird für Mitte dieses Jahres erwartet. ■

¹ Conroy T et al., N Engl J Med 2011;364:1817–1825

² Von Hoff D et al., Ann Oncol 2014; 25 (Suppl 2) 105–6 (abstract 0-0003)

³ Chen LT et al., ASCO GI (abstract 234) 2015