

Aus dem
CharitéCentrum für Tumormedizin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt
Hämatologie/Onkologie und Tumorummunologie
Direktor: Prof. Dr. B. Dörken

Habilitationsschrift

Entwicklung neuer Therapieansätze beim inoperablen Pankreaskarzinom

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinische Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Uwe Pelzer
geboren am 08.11.1971 in Neuruppin

Eingereicht: Oktober 2014

Dekanin: Professor Dr. med. A. Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Professor Dr. med. Thomas Seufferlein

2. Gutachter: Professor Dr. med. Michael Stahl

Meinen ehemaligen und auch zukünftigen Patienten
sowie meiner lieben Familie für deren Unterstützung und Rückhalt.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	04
2. Originalarbeiten	
2.1 First-line treatment of pancreatic cancer patients with the Combination of 5-fluorouracil/folinic acid plus gemcitabin: a multicenter phase II trial by the CONKO-study group.	09
2.2 Intensified chemotherapy and simultaneous treatment with heparin in outpatients with pancreatic cancer – the CONKO 004 pilot trial.	16
2.3 Rationale and design of PROSPECT-CONKO 004: a prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy.	25
2.4 Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer. Results of a phase II study.	35
2.5 Second-Line therapy in Refractory Pancreatic Cancer. Results of a Phase II Study.	41
2.6 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.	46
2.7 Second-Line Oxaliplatin, Folinic Acid, and Fluorouracil Versus Folinic Acid and Fluorouracil Alone for Gemcitabine-Refractory Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-003 Trial.	53
3. Diskussion	
3.1 Diskussion: Erstlinienbehandlung (2.1 - 2.2)	61
3.2 Diskussion: Supportivbehandlung (2.3)	71
3.3 Diskussion: Zweitlinienbehandlung (2.4 - 2.6)	73
4. Zusammenfassung	77
5. Literaturverzeichnis	79
Danksagung/Erklärung	85

1. Einleitung

Die Inzidenz onkologischer Erkrankungen in Deutschland liegt derzeit bei etwa 450.000 Menschen/Jahr. 2,5% der Karzinome entstehen in der Bauchspeicheldrüse. Das duktales Adenokarzinom dominiert mit etwa 95% der Fälle. Die meisten Karzinome nehmen ihren Ursprung im Pankreaskopf (75%), deutlich weniger sind im Korpus (20%) und Pankreasschwanzbereich (5%) zu finden. Für das Jahr 2014 werden in Deutschland etwa 17000 Neuerkrankungen erwartet (1). Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 69, für Frauen bei 76 Jahren. Das Geschlechterverhältnis ist derzeit etwa ausgewogen, zum Ende des letzten Jahrtausends dominierte noch das männliche Geschlecht mit etwa 1:1,5. Infolge der extrem hohen Letalitätsrate belegt das Pankreaskarzinom den vierten Platz in der Krebstodesfallstatistik. Das 5-Jahres-Überleben über alle Stadien liegt bei <5%, in der Subgruppe der lokalisierten operablen Stadien (~20%) beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nach konsequenter adjuvanter Therapie 20–25% (2)(3).

Ätiologische Zusammenhänge, direkt beeinflussende Ursachen und molekulare „driver“ sind multifokaler Natur. Die vorliegenden Genomsequenzierungen zeigen multiple Mutationsloci, deren Signifikanz und Potenz Gegenstand fortlaufender Untersuchungen sind. Hierdurch wurden aber in der letzten Dekade entscheidende Fortschritte im Grundverständnis der Karzinomentstehung von der Präkanzerose bis zur manifesten Erkrankung erzielt (4). Molekulargenetische Untersuchungen zeigen, dass bei bis zu 90% der Tumoren frühzeitige Mutationen des Kirsten-Rat-Sarcoma-Gens (*K-RAS*; Codon 12, Chromosom 9) sowie des Tumorsuppressorgens *p53* (Chromosom 17) zu den Haupttriggern der Kanzerogenese gehören.

Als stärkster Risikofaktor der Entstehung eines Adenokarzinoms der Bauchspeicheldrüse gilt die hereditäre Pankreatitis mit einem kumulierten Erkrankungsrisiko von 40% (5). Diese direkte Kausalität trifft jedoch nur auf einen verschwindenden Bruchteil der jährlichen Inzidenz unserer Patienten zu. Neben der hereditären Pankreatitis gibt es eine weitere Subentität von wissenschaftlicher und klinischer Bedeutung: das familiäre Pankreaskarzinom. Das Erkrankungsrisiko für jüngere Menschen liegt hier etwa 20- bis 60-fach höher, wenn ≥ 2 Angehörige ersten Grades betroffen sind (5). Bei der Mehrzahl der Patienten mit Adenokarzinomen des Pankreas werden als Auslöser der kanzerogenen Kaskade bestimmte chemische Substanzen (Naphthylamin, Benzidin, Nitrosamine polychlorierte Biphenyle) diskutiert. Allgemeine Faktoren der Lebensweise, die u. U. über eine chronische Entzündungsreaktion wirksam werden, z. B. Übergewicht, übermäßiger Alkoholkonsum und Nikotinabusus tragen ebenfalls zu einem erhöhten Risiko bei (6). Aufgrund der multifokalen Genese und der fehlenden spezifischen klinischen Frühsymptome lassen sich keine Risikoprofile eingrenzen und somit derzeit auch keine speziellen Vorsorgemaßnahmen entwickeln.

Jedoch muss bei Patienten bei Auftreten eines schmerzlosen Ikterus obligat ein Pankreaskarzinom ausgeschlossen werden. Weiterhin bedürfen idiopathische thromboembolische Ereignisse einer onkologischen Abklärung, da insbesondere das Pankreaskarzinom durch rezidivierende Thrombosen oder Thrombophlebitiden (Trousseau-Phänomen) in Erscheinung treten kann (7).

Die immens hohe Letalität dieser Erkrankung basiert auf der aggressiven Biologie der maligne entarteten Drüsenzellen mit frühzeitig lokaler Invasivität und metastatischer Ausbreitung bei Vorhandensein von anfänglich meist nur unspezifischen tumorassoziierten Symptomen. Nach initial unbemerkt lokalem Fortschreiten

und/oder systemischer Ausbreitung ist oft bereits bei Diagnosestellung eine erhebliche Krankheitsbelastung (Gewichtsverlust/ Schmerzen/ Fatigue/ Diarrhoen) zu verzeichnen.

Nur etwa 20% der Patienten kann eine echte Heilungschance durch eine radikale operative Sanierung des Tumors eröffnet werden. Nach zügiger operativer Behandlung in einem spezialisierten Zentrum sollte konsekutiv eine adjuvante Therapie mit Gemcitabin (oder 5-FU) über 6 Monate durchgeführt werden, um eine Verdopplung des 5-Jahresüberleben auf etwa 20% zu erreichen. Diese international anerkannte S3-Leitlinienempfehlung basiert unter anderem auf klinischen Forschungsarbeiten unserer Studiengruppe (2)(8).

Für die Mehrzahl der Patienten (~70-80%) kommt jedoch bereits initial lediglich eine palliative Therapieintention in Betracht. Für die erschreckend hohe Anzahl von Rezidivpatienten (~80%) trotz radikaler Resektion ohne mikroskopischen Resttumor kommen ebenfalls nur noch palliative Therapiestrategien in Betracht. Auch für Patienten mit lokal fortgeschrittener, nicht metastasierender Erkrankung ist keine spezifischere Therapiemodalität verfügbar. Bestrebungen, die lokalisierte Behandlung mithilfe einer Radiochemotherapie zu intensivieren, verfehlten bisher in der Phase III Prüfung das Ziel. Die Ergebnisse der internationalen 4-armig randomisierten „Locally-Advanced-Pancreatic-Cancer“ (LAP)-07-Studie zeigte unlängst, dass die zusätzliche Strahlentherapie keinen Nutzen für die Patienten erbringt (9).

Die palliative Therapie des Pankreaskarzinoms wurde Mitte der 90er Jahre durch systematische klinische Untersuchungen und die Einführung von Gemcitabin deutlich

bereichert (10). Zuvor wurden palliative zytostatische Therapien aufgrund erheblicher Toxizität der vorhandenen Substanzen und deren verschwindend geringen Ansprechraten beim Pankreaskarzinom nur vereinzelt appliziert (11). Durch klinische Forschungsschwerpunkte unserer Studiengruppe konnten wir auch in der palliativen Situation Verbesserungen im Therapiealltag erreichen. Mit dem Beweis des Einsatzes einer sinnvollen Zweitlinientherapie konnten sequentielle Therapieabfolgen das Überleben dieser Patienten maßgeblich verlängern (12)(13).

In den letzten vier Jahren konnten für Patienten in gutem Allgemeinzustand die Therapieoptionen deutlich erweitert werden. Einerseits zeigte die französische Arbeitsgruppe um Conroy et al 2011 (14) mit dem FOLFIRINOX – Regime einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Therapie mit Gemcitabin (HR 0.57; 95% CI: 0.45 - 0.73) für selektierte Patienten in gutem bis sehr gutem Allgemeinzustand. Für diese Patienten (ECOG 0/1, normales Bilirubin, ≤ 75 Jahre) können mediane Überlebenszeiten um 11 Monate erreicht werden. Zum anderen konnte von Hoff et al 2013 (15) mit der Kombination von Nab-Paclitaxel und Gemcitabin ebenfalls einen deutlichen Überlebensvorteil zeigen (HR 0.72; 95% CI: 0.62 – 0.83). Diese Therapie scheint nicht so effektiv wie FOLFIRINOX, ist aber einem breiteren Spektrum von Patienten zugänglich (KPS $\geq 70\%$, normales Bilirubin). Hier lassen sich mediane Überlebenszeiten von 8,5 Monaten erreichen.

Seit 2007 werden die Empfehlungen zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen in einer interdisziplinär entwickelten S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zusammengefasst und regelmäßig aktualisiert, zuletzt 2014 (16)(17).

Da der überwiegenden Mehrzahl der Patienten auch weiterhin keine kurative Option geboten werden kann, besteht für die palliativen Therapieansätze der

Haupt Handlungsbedarf darin, neuartige Strategien und Substanzen zur Verbesserung der infausten Prognose zu entwickeln. Zusätzlich erfordern die regelmäßig vorhandenen assoziierten Symptome die weitere Verbesserung und den frühzeitigen Einsatz unterstützender Interventionen, wenn möglich bereits deren präventiven Einsatz.

Die folgende Arbeit spiegelt Teilbereiche der klinischen Forschungstätigkeit unserer Arbeitsgruppe zur Verbesserung der Prognose von Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom wider.

2. Originalarbeiten

2.1 First-line treatment of pancreatic cancer patients with the combination of 5-flourouracil/folinic acid plus gemcitabine: a multicenter phase II trial by the CONKO-study group.

Nach Etablierung des Nukleosidanalogs Gemcitabin als Standardtherapie des inoperablen Pankreaskarzinoms (10) wurde versucht – in Analogie zu den positiven Ergebnissen anderer solider Tumorarten – die Effektivität der Therapie durch Kombinationstherapien zu steigern. Die Flouropyrimidinanaloga boten sich wegen der theoretisch ergänzenden Wirkung zweier unterschiedlich wirkender Antimetabolite und aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils als Kombinationspartner an (18). Intensivierte Regime mit Gemcitabin in Kombination mit 5-FU waren bereits in der randomisierten klinischen Prüfung, so beispielsweise Gemcitabin und 5-FU als Bolusregime (19) sowie Gemcitabin und 5-FU als kontinuierliche Infusion (20). Unser Ansatz bestand darin, den Kombinationspartner 5-FU als modulierte 24h-Infusion zu verabreichen, ein bei Adenokarzinomen des unteren Gastrointestinaltraktes wirksames Regime (21). Da die Kombination nicht geprüft war, somit keine Daten zur Sicherheit vorlagen, wurde die maximal tolerable Dosis der Kombination in einer Phase I Prüfung unserer Studiengruppe ermittelt (22). Hier wurde – unter Festlegung der Standard-Gemcitabin Dosis von 1g/m^2 und der Biomodulation von 500mg/m^2 Folinsäure – aufgrund limitierender hepatischer Nebenwirkungen die zu verabreichende Dosis von 5-FU mit 750mg/m^2 ermittelt. Die folgende Phase II Studie zeigt die Effektivitätsprüfung an 90 konsekutiven Patienten. Als Voraussetzung für eine Phase III Prüfung galt ein 1-Jahresüberleben von 25% (23).

First-line treatment of pancreatic cancer patients with the combination of 5-fluorouracil/folinic acid plus gemcitabine: a multicenter phase II trial by the CONKO-study group.

Pelzer U, Arnold D, Reitzig P, Herrenberger J, Korsten FW, Kindler M, Stieler J, Dörken B, Riess H, Oettle H.

Cancer Chemother Pharmacol. 2011 Nov;68(5):1173-8. doi: 10.1007/s00280-011-1602-3. Epub 2011 Mar 15. PMID: 21400239 [PubMed - indexed for MEDLINE]

<http://dx.doi.org/10.1007/s00280-011-1602-3>

2.2 Intensified chemotherapy and simultaneous treatment with heparin in outpatients with pancreatic cancer – the CONKO 004 pilot trial.

Intensivierte Zytostatikaregime wurden in der ersten Hälfte des neuen Jahrtausends in den verschiedensten Kombinationen geprüft (24) (25), um weitere Fortschritte für Patienten mit diesem Krankheitsbild zu generieren. Unsere Arbeitsgruppe prüfte die Kombination von Gemcitabin/5-FU und Folinsäure. Die Phase II Daten sahen vielversprechend aus (23), so begannen wir mit der Protokollerstellung der nächsten Studiengeneration (CONKO 004) vor Abschluss der Phase III Studie (26). Zeitgleich wurde die Kombination von Gemcitabin und Cisplatin für inoperable Pankreaskarzinome geprüft (27), auch hier sahen die vorläufigen Daten ermunternd aus. Des Weiteren wurden nun – nach Präsentation der ersten Kongressdaten zu den größeren Phase III Studien – Untergruppen unterschieden, die unterschiedliches Ansprechen und Therapieakzeptanz zeigten. So wurde deutlich, dass Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung sowie Patienten mit metastasierter Erkrankung unterschiedlich bewertet werden müssen und dass Patienten mit differentem Allgemeinzustand von der gleichen Therapieabfolge unterschiedlich profitieren oder gar einen Überlebensnachteil erleiden.

Unter diesen Voraussetzungen diskutierten wir für die Folgestudie eine Therapieintensivierung für Patienten im gutem Karnofsky Performance Status (KPS) – primäre Stratifizierung $KPS > 80\%$ versus $KPS \leq 80\%$ – sowie eine Monotherapie für Patienten mit ausreichendem Allgemeinzustand. Die Intensivierung basierte auf den zur damaligen Zeit erfolgversprechendsten Substanzen (Gemcitabin/5-FU/Folinsäure/Cisplatin = GFFC). Sicherheitsdaten zur Dosierung wurden vorab in unserer Studiengruppe in einer Phase I Prüfung getestet (28).

Infolge der zunehmenden Datenverfügbarkeit aufgrund der steigenden Anzahl von Patienten in randomisierten Phase II oder Phase III Studien konnten die assoziierten spezifischen Symptome näher eingegrenzt werden. Unser besonderes Interesse galt den thromboembolischen Ereignissen, da hier bereits therapeutische Ansätze vorhanden waren. Speziell für die venös thromboembolischen Ereignisse (VTE) wurden Inzidenzen von 5% bis 60% beschrieben (29)(30). Das Auftreten dieser tumorassoziierten Ereignisse führt zu entsprechender Symptomatik, oftmals zu stationärer Behandlung, Beeinträchtigung der Lebensqualität, einem möglichen Abbruch von therapeutischen Maßnahmen und wird letztendlich als unabhängiger Faktor für eine Lebenszeitverkürzung diskutiert. Für den stationären Bereich ist die medikamentöse Thromboembolieprophylaxe in den Leitlinien festgelegt. Für den ambulanten Bereich fehlen valide Handlungsrichtlinien oder sind zu allgemein gehalten. Konkrete Studiendaten von Patienten mit definierten Risikoprofilen fehlen. Eigene Untersuchungen stützen die These, dass die thromboembolischen Ereignisse oftmals bereits in der initialen Behandlungsphase eintreten. Hier werden als Gründe unter anderem diagnostische Maßnahmen, die Beteiligung des Immunsystems sowie beginnende chemotherapeutische Behandlungen mit Mikrogefäßaffektion diskutiert. Niedrig molekulare Heparine sind in ihrer Wirkung zur Behandlung und Vorbeugung venös thromboembolischer Ereignisse geprüft: der Gebrauch von Heparinen wird mit Lebenszeitverlängerungen aufgrund unabhängiger Effekte diskutiert, zudem weisen Heparine eine deutlich bessere Steuerbarkeit bei der medikamentösen Antikoagulation auf als die Vitamin K Antagonisten, die damals alternativ zur Verfügung standen.

Wir nahmen diese Problematik in das entstehende Protokoll auf und randomisierten die Patienten nach primärer Stratifizierung zur jeweiligen Therapieart

(dosisintensiviert oder Standard) in einen Arm mit zusätzlicher Heparin- oder Heparin-Gabe oder einer alleinigen Chemotherapie.

Infolge des neuartigen Designs einer Polychemotherapie und zusätzlicher prophylaktischer Antikoagulation sind auch für diese Kombination Daten zur Sicherheit und Machbarkeit notwendig.

Die folgende Studie zeigt die Ergebnisse der Pilotphase, in der die Kombination einer Erstlinienchemotherapie mit einer längerfristigen Thromboseprophylaxe geprüft wird (31).

Intensified chemotherapy and simultaneous treatment with heparin in outpatients with pancreatic cancer - the CONKO 004 pilot trial.

Pelzer U, Hilbig A, Stieler JM, Bahra M, Sinn M, Gebauer B, Dörken B, Riess H.

BMC Cancer. 2014 Mar 19;14:204. doi: 10.1186/1471-2407-14-204.

PMID: 24641937 [PubMed - indexed for MEDLINE]

<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-14-204>

2.3 Rationale and design of PROSPECT-CONKO 004: a prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy.

Nach Abschluss und Auswertung der CONKO-004 Pilotphase (31) konnte das geplante Protokoll zur randomisierten CONKO-004 Studie ohne Sicherheitsbedenken gestartet werden.

Nach primärer Stratifikation gemäß dem Allgemeinzustand (KPS) und der Nierenfunktion (Cisplatingabe) erhielten die Patienten mit normaler Nierenfunktion und KPS >80% die primäre Kombinationstherapie mit GFFC. Nach drei Monaten Therapie und Ausbleiben einer Progression wurden die Patienten erhaltend mit einer Gemcitabin mono weiterbehandelt. Bei KPS 60%-80% oder erhöhtem Kreatinin wurde primär mit Gemcitabin mono behandelt.

Nach Zuteilung zum Therapiearm wurden die Patienten randomisiert für die Behandlung mit Chemotherapie und niedermolekularem Heparin (Enoxaparin) oder mit alleiniger Chemotherapie.

Die folgende Auswertung zeigt die Ergebnisse der protokollgemäßen ersten Interimsanalyse, die nach Rekrutierung von 152 Patienten durchgeführt wurde (32).

Rationale and design of PROSPECT-CONKO 004: a prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy).

Riess H¹, Pelzer U, Hilbig A, Stieler J, Opitz B, Scholten T, Kauschat-Brüning D, Bramlage P, Dörken B, Oettle H.

BMC Cancer. 2008 Dec 5;8:361. doi: 10.1186/1471-2407-8-361.

<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-8-361>

2.4 Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer. Results of a phase II Study.

Insbesondere beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom führt ein frühzeitig progressiver Katabolismus zu erheblichen Beeinträchtigungen des Allgemeinzustandes und konsekutiv partiell auch zu Therapieabbrüchen. Davon sind auch Patienten mit laut Bildgebung und Tumormarker formal stabiler Erkrankung betroffen. Eine rapide zunehmende Intensität dieser Zeichen sind oftmals jedoch Vorläufer einer progredienten, fulminanten Erkrankung mit begleitender Therapieresistenz. Durch zunehmend effektivere Therapiemodalitäten sind längerfristige Tumorstabilisierungen in steigendem Maße zu erreichen. Bei Patienten mit längerfristiger, chemotherapeutischer Behandlung und stabilen Tumorverhältnissen sind die beschriebenen Veränderungen oftmals Ausdruck eines Verbrauches körperlicher Reserven. Ein Fortschritt in der umfassenden Behandlung könnte erreicht werden, wenn man über gezielte Früherkennungsmaßnahmen für den beginnenden Metabolismus der Kachexie verfügen würde und man diesem mittels geeigneter Interventionen entgegen wirken könnte. Am konkreten Beispiel wird versucht, durch weitere orale Ernährungszufuhr und additive parenterale Ernährung der manifesten progredienten Kachexie zu begegnen und anhand von vordefinierten Parametern zu objektivieren. Bei der Bearbeitung dieses Themas spielen ethische und ökonomische Hintergründe eine wesentliche Rolle. Umso mehr benötigen wir valide Daten zur Anwendbarkeit und Vorhersage von geeigneten Maßnahmen.

Die folgende Arbeit zeigt die Evaluation möglicher Parameter zur Objektivierung des Nachweises einer Nutzbarkeit von zusätzlicher parenteraler Ernährung bei manifester Tumorkachexie und unzureichender oraler Nahrungsaufnahme.

Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer. Results of a phase II study.

Pelzer U¹, Arnold D, Gövercin M, Stieler J, Doerken B, Riess H, Oettle H.

BMC Cancer. 2010 Mar 9;10:86. doi: 10.1186/1471-2407-10-86.

<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-10-86>

2.5 Second-Line Therapy in Refractory Pancreatic Cancer. Results of a Phase II Study.

Mit der Etablierung von Gemcitabin veränderte sich das klinische Erscheinungsbild von Patienten mit einem Pankreaskarzinom. Aufgrund des gut vertretbaren Nebenwirkungsprofils war ein nicht geringer Anteil von Patienten zum Zeitpunkt der Progression unter Erstlinientherapie in einem guten bis ausreichenden Allgemeinzustand und qualifizierte sich für weitergehende Therapiemaßnahmen. Der bisherige Standard nach Versagen der Erstlinientherapie mit Gemcitabin bestand in der alleinigen besten unterstützenden Behandlung. Es waren Anfang der letzten Dekade keine Daten verfügbar, die eine sinnvolle Zweitlinientherapie stützen oder gar eine Überlegenheit gegen den Standard zeigen konnten. Aufgrund des in der Praxis auftretenden Bedarfs an weiterführenden Therapielinien setzten viele Kollegen in dieser Zeit diverse unzureichend geprüfte Zweitlinientherapieformen als individuelle Heilversuche ein.

Die folgende Arbeit zeigt die Machbarkeitsprüfung einer Kombinationstherapie mit Oxaliplatin/5-FU/Folinsäure (OFF) für Patienten mit Progression der Erkrankung unter einer Gemcitabin Erstlinientherapie und ausreichendem Allgemeinzustand zur Weiterführung einer Chemotherapie (33).

Second-line therapy in refractory pancreatic cancer. results of a phase II study.

Pelzer U¹, Stieler J, Roll L, Hilbig A, Dörken B, Riess H, Oettle H.

Onkologie. 2009 Mar;32(3):99-102. doi: 10.1159/000197769. Epub 2009 Feb 18.

<http://dx.doi.org/10.1159/000197769>

2.6 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.

In unserem Zentrum wurde eine Reihe von Zweitlinientherapieprüfungen durchgeführt, unter anderem wurde auch Paclitaxel als Zweitlinienoption geprüft (34). Hier konnten wir einige Krankheitsstabilisierungen dokumentieren, jedoch war das Effektivitätssignal der zudem kleinen Patientengruppe nicht ausreichend genug, um das Konzept weiter verfolgen zu können.

Die Kombination von Oxaliplatin/5-FU/Folinsäure zeigte bei überraschend guter Verträglichkeit ermutigende Resultate zur Tumorstabilisierung nach vorausgegangener Erstlinientherapie mit Gemcitabin (33).

Konsekutiv entwickelten wir nach Auswertung unserer Phase II Daten das CONKO-003 Protokoll zur validen Prüfung des Konzeptes in einer Phase III Prüfung.

Der bisherige Standard der alleinigen besten Unterstützung wurde gegenüber der zytostatischen Therapie mit dem OFF-Regime und zusätzlicher bester Unterstützung geprüft. Die folgende Arbeit klärt die Frage, ob ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit Pankreaskarzinom – nach Progression der Erstlinientherapie unter Gemcitabin – durch eine weiterführende Zweitlinientherapie besteht.

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.

Pelzer U¹, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dörken B, Riess H, Oettle H.

Eur J Cancer. 2011 Jul;47(11):1676-81. doi: 10.1016/j.ejca.2011.04.011. Epub 2011 May 10.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.04.011>

2.7 Second-Line Oxaliplatin, Folinic Acid, and Fluorouracil Versus Folinic acid and Fluorouracil Alone for Gemcitabine-Refractory Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-003 Trial.

Infolge der Publikation unserer Phase II Effektivitätsdaten mit der Kombination von Oxaliplatin/5-FU und Folinensäure (33) zeigte sich ein deutlicher Trend zur Verbreitung der individuellen Therapie mit dem beschriebenen Regime, der zu einem deutlichen Rückgang der Rekrutierung für unsere multizentrischen Studie führte. Die geplanten 160 Patienten konnten absehbar nicht mehr in einer zufriedenstellenden Zeit rekrutiert werden. Zudem mussten wir nun ethische Probleme zur Rekrutierung diskutieren, da die Randomisierung gegen einen Beobachtungsarm geführt wurde.

Wir entschlossen uns nach Beratung im Protokollkomitee für ein Amendment zur Studie (Ergänzung von 5-Fluorouracil und Folinensäure im ehemaligen Beobachtungs-Arm), werteten die bisherigen Patientendaten aus (12) und begannen mit der Neurekrutierung von Patienten. Somit änderte sich die Intention der Untersuchung hin zur additiven Wirkung von Oxaliplatin in der Kombination mit moduliertem 5-Fluorouracil. Die folgende Arbeit zeigt den Nutzen einer weiterführenden Therapie mit dem OFF-Regime für Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom, die unter der Therapie mit Gemcitabin einen Progress erlitten haben (13).

Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial.

Oettle H¹, Riess H², Stieler JM², Heil G², Schwane I², Seraphin J², Görner M², Mölle M², Greten TF², Lakner V², Bischoff S², Sinn M², Dörken B², Pelzer U².

J Clin Oncol. 2014 Aug 10;32(23):2423-9. doi: 10.1200/JCO.2013.53.6995. Epub 2014 Jun 30.

<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.53.6995>

3. Diskussion

3.1 Diskussion: Erstlinienbehandlung (2.1 - 2.2)

Bis Mitte der 90er Jahre gab es keine einheitliche Therapiestrategie für Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom (35)(36). Nicht selten erfolgte eine rein versorgende Behandlung – zumindest bei den älteren Patienten – mangels gesicherter Therapieoptionen oder wegen zu belastender Therapiemodalitäten. Mit Etablierung des Nukelosidanalogons Gemcitabin als Standardtherapie des inoperablen Pankreaskarzinoms im Jahre 1997 (10) änderte sich zunehmend die Wahrnehmung für diese Erkrankung. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Gemcitabin wurde von Storniolo et al an über 3000 Patienten bestätigt (11): die Patienten überwiegend im Karnofsky Performance Status $\geq 70\%$ erreichten Ende der 90er Jahre mediane Überlebenszeiten von 4,8 [95%CI: 4,5-5,1] Monaten und ein Einjahresüberleben von 15%. Den Hauptanteil zur Zulassung der Substanz lieferte das günstige Nebenwirkungsprofil, gepaart mit dem Zuwachs im klinischen Nutzen (CBR=clinical benefit response) für die Patienten. Die Auswertung des klinischen Nutzens, im Sinne einer Lebensqualitätsanalyse, wurde erstmals beim Gemcitabin angewendet und beinhaltet die Verknüpfung mehrerer Effekte, wie z.B. Gewicht, Schmerzmittelverbrauch und Schmerzintensität.

Durch das günstige Nebenwirkungsprofil eignete sich die Substanz für diverse Kombinationstherapien, zur Erhöhung der Effektivität der Therapie. Infolge des weiterhin palliativen Ansatzes wurden diese Kombinationspartner in vorsichtigen Dosierungen eingesetzt, um nicht eine erhebliche Lebensqualitätsminderung in Kauf nehmen zu müssen. Sämtliche Kombinationstherapien zeigten für alle Studienkohorten keinen Überlebensvorteil. Einen Vorteil für das progressionsfreie

Intervall konnte fast regelhaft beobachtet werden (24) (25) (37). Der Einfluss nicht balancierter sequentieller Zweitlinientherapien wurde und wird hier weiterhin für dieses Phänomen diskutiert. In den Untergruppen der Patienten mit sehr gutem bis gutem Allgemeinzustand führten die intensivierten Therapien zu Lebensvorteilen (24)(38)(39)(27).

Neuartige Kombinationspartner und zielgerichtete Substanzen, welche in anderen Tumorentitäten zu Erfolgen führten, versagten in den Phase III Prüfungen beim Pankreaskarzinom (24)(25)(37). Dies beinhaltet die zielgerichteten Therapien mit Antikörpern gegen Oberflächenantigene wie dem „vascular endothelial growth factor“, epidermal growth factor receptor“, „insulin like growth factor“, „metalloprotease-inhibitors“ oder der „human epidermal growth factor family“ (40) (10) (41).

Erst zehn Jahre nach Einführung des Gemcitabins konnte eine minimale Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens – im Mittel um 2 Wochen – durch die zusätzliche tägliche orale Einnahme des Tyrosinkinaseinhibitors Erlotinib erreicht (HR: 0,82; 95%-KI:0,69–0,99) werden; bezüglich der Subgruppe der Patienten, die als Therapienebenwirkung ein Hautexanthem aufwiesen, wurde eine mediane Überlebenszeit von bis zu 10 Monaten berichtet (HR: 0,74; 95%-KI: 0,56–0,98) .

In den USA erhielt die Substanz keine Zulassung. In Deutschland wurde die Kombination von Erlotinib und Gemcitabin zur Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms zugelassen. Als Surrogatmarker für ein Ansprechen wird ein Hautausschlag herangezogen, tritt dieser innerhalb der ersten 4-6 Wochen nach Beginn der Therapie auf, profitieren die Patienten von der weiteren Einnahme. Tritt der Ausschlag nicht auf, wird die Substanz nicht weiter empfohlen (17) (16).

Mit der Erkenntnis, dass Patienten in besserem Allgemeinzustand von intensivierten Therapieformen profitieren, wurden weitere Studien initiiert, welche eine primäre

Selektion der Patienten nach dem Allgemeinzustand vorzunehmen. Der Vorteil lag in der nun möglichen Intensivierung der Chemotherapeutika bei Patienten mit größeren Nebenwirkungsreserven, der Nachteil jedoch, dass man die Erkenntnisse nur auf ein begrenztes Patientengut anwenden konnte.

Mithilfe dieser primären Selektion konnte die Arbeitsgruppe um Conroy ein stark intensiviertes Schema für Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand und wenig tumorbegleitenden Symptomen etablieren und somit mediane Überlebenszeiten von 11,1 Monaten erreichen (HR:0,57; 95%-KI: 0,45–0,73) (14). Zwei Jahre später konnte sich eine Chemotherapie-Zweierkombination durchsetzen, welche das etablierte Gemcitabin und eine neuartige Formulierung des bekannten Paclitaxel – das Nab-Paclitaxel – kombinierte und mediane Überlebenszeiten von 8,7 Monaten erreichen konnte (HR: 0,72; 95%-KI: 0,62–0,84) (15). Somit stehen uns heute mehrere Therapieoptionen zur Verfügung, mit denen wir individuelle, an den Allgemeinzustand angepasste Therapiestrategien für die Patienten entwickeln können.

In Anlehnung an die erste hier präsentierte Arbeit bestand Anfang der 90er Jahre auch in unserer Arbeitsgruppe der Ansatz in der Kombination von Gemcitabin und mindestens einem weiteren zytostatischen Partner zur Steigerung der Wirksamkeit der Therapie. Die bereits bei Karzinomen des Gastrointestinaltraktes oft eingesetzten Fluoropyrimidine wurden als Kombinationspartner favorisiert. Das oft gebräuchliche 5-FU Bolusregime und die kontinuierliche 5-FU Dauerinfusion waren bereits in der klinischen Prüfung (19)(20). So entschieden wir uns für die Testung von Gemcitabin und der zusätzlichen Applikation von biomoduliertem 5-FU als 24h-Infusion (GFF). In der vorangegangenen Phase I Dosisfindung gab es ermutigende Signale zur weiteren Effektivitätsprüfung der Kombination (22). Die Voraussetzung für die

anvisierte Phase III Prüfung waren valide Daten an einer größeren Patientenkohorte. Wir führten die Phase II Prüfung des GFF Regimes an 90 Patienten durch. Das primäre Studienziel war die Steigerung der Einjahresüberlebensrate von 18% (Gemcitabin-Standard) auf $\geq 25\%$. Zur Gewährleistung einer ausreichenden Datensicherheit wurde die benötigte Patientenzahl auf 90 festgesetzt. Die Analyse der Überlebensdaten ergab ein Einjahresüberleben von 25% [95%CI:16-34] und ein medianes Überleben von 6,8 [95%CI: 5.13-8.45] Monaten. Die mediane progressionsfreie Zeit betrug 4,6 [95%CI: 3,68-5,52] Monate. Die Nebenwirkungsrate war durchaus akzeptabel, führend waren hämatologische Toxizitäten (Grad 3 <10%, Grad 4 <5%) (23). Die Voraussetzungen für eine Phase III Prüfung waren somit vorhanden. In die randomisierte CONKO-002 Studie wurden multizentrisch 473 Patienten rekrutiert. Primäres Zielkriterium war die Erzielung eines Überlebensvorteils von 33% zugunsten der GFF-Therapie (zweiseitiger log-rank Test, P=0.05: power 80%, drop out rate 20%). Die Patienten wurden gemäß ihres Performance Status (KPS 60-80% vs 80%-100%) stratifiziert. Das progressionsfreie Intervall wurde mit 3.5 Monaten für beide Therapiearme berechnet (HR 0.93 [95%CI:0.77–1.12]), das mediane Gesamtüberleben betrug 5.85 Monate für GFF und 6,2 Monaten für Gemcitabin (HR 1.04 [95%CI:0.86–1.25]). Die Studie verfehlte das Ziel eine Überlegenheit der GFF-Kombination zu zeigen. Der Einfluss weitergehender Therapielinien konnte ausgeschlossen werden, da in beiden Therapiearmen die Zweitlinientherapien zahlenmäßig ausgeglichen (38% vs 36%) waren (26).

Die beiden anderen Parallelstudien mit 5-FU als Kombinationspartner fielen ebenfalls negativ aus (20)(19) und konnten keinen Vorteil für die Kombination zeigen, eine spätere Folgestudie der Kombination von Gemcitabin und oralem Capecitabin (5-FU Prodrug) konnte ebenfalls keinen Vorteil gegenüber dem Standard zeigen (39).

Somit war die alleinige Kombination von Gemcitabin mit einem Fluoropyrimidin – in den möglichen Applikationsformen – nicht effektiv genug, den Standard zu verändern.

Wir konnten jedoch aus Subgruppenanalysen unserer Studie lernen, dass Patienten in gutem bis sehr gutem Allgemeinzustand (KPS >80%) von der Kombination profitierten (Gem 6,2 Monate vs GFF 8,5 Monate), wobei Patienten in nur ausreichendem Allgemeinzustand von der kombinierten Chemotherapie gegenüber dem Standard sogar einen Nachteil erlitten (Gem 4,9 Monate vs. GFF 3,4 Monate) (42). Basierend auf diesen Erkenntnissen aus der CONKO-002 Studie, die sich innerhalb weiterer Studien anderer Arbeitsgruppen bestätigten (27)(39)(43)(44), entwickelten wir das Folgekonzept der CONKO-004 Studie.

Der Ansatz der CONKO-004 Studie bestand darin, einerseits die intensiviertere Therapieform für Patienten im guten bis sehr guten Allgemeinzustand primär zu nutzen und andererseits weitere – möglicherweise die Überlebenszeit verkürzenden – spezifische krankheitsassoziierte Symptome schon präventiv zu behandeln. Die erhöhte Rate an venös thrombo-embolischen Ereignissen (VTE) ist charakteristisch für das Pankreaskarzinom. Hier bot sich ein therapeutischer Ansatz.

Verfügbare Daten zeigten, dass diese klinisch oftmals belastende Symptomatik mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet ist (29). Klinische Studiendaten von 6000 Pankreaskarzinompatienten führten zu der Hypothese, dass die 3-Monats-Mortalität von etwa 23% für Patienten mit VTE auch durch eine erhöhte Rate von tödlichen VTEs ursächlich bestimmt sein könnte (45). Aktuelle Prüfungen dagegen zeigen bei prospektiver Erhebung keine Belege für ein verkürztes Überleben für Patienten mit statt gehabter VTE (46).

Für chirurgische Eingriffe bei Tumorpatienten zeigt sich, dass durch die prophylaktische postoperative Gabe von niedermolekularem Heparin das deutlich

erhöhte VTE Risiko (47) signifikant gesenkt werden kann (12% auf 4,8%) (48). Für die nicht-chirurgischen stationären Patienten ist die Evidenzlage zur medikamentösen Prophylaxe weniger sicher belegt. Studien mit niedermolekularem Heparin (NMH) oder Fondaparinux schlossen teilweise auch Patienten mit Tumorerkrankungen ein. In der MEDENOX-Studie zeigte sich bei stationären internistischen Patienten mit höherem VTE Risiko beispielsweise ein Präventionsvorteil für Enoxaparin 40 mg tägl. (49), in der PREVENT Studie für Dalteparin 5000 E tägl. (50) und in der ARTEMIS Studie für Fondaparinux 2,5 mg tägl. (51). Diese Kernstudien gehen in die Empfehlungen der deutschen, europäischen und amerikanischen Leitlinien (52) (53) (54) ein, hier wird für alle stationären Tumorpatienten daraufhin eine prophylaktische Antikoagulation mit NMH oder Fondaparinux empfohlen. Diese Empfehlungen treffen nicht für ambulante Tumorpatienten zu. Aktuell werden immer mehr Patienten mit soliden Tumoren ambulant behandelt, somit steigt hier der Bedarf einer gesicherten Empfehlung. Derzeit existiert im ambulanten Bereich nur für das Multiple Myelom unter spezifischer Therapie eine gesicherte Empfehlung zur medikamentösen Prophylaxe (52)(53)(54).

Diese oben genannten Hauptcharakteristika der CONKO-004 Studie, einerseits intensiviertere Therapieform für Patienten mit gutem bis ehr gutem Allgemeinzustand, Standardtherapie für Patienten mit ausreichendem Allgemeinzustand und andererseits die Kombination einer Chemotherapie mit einer medikamentösen Prophylaxe mussten zunächst einer Konzeptprüfung zur Patientensicherheit unterzogen werden. Da bei Beginn der Studie auch bereits Daten für die Wirksamkeit der Kombinationen von Gemcitabin und Platinderivaten diskutiert wurden, entschlossen wir uns für den Weg einer Vierfach-Kombination mit dem bekannten

GFF-Schema (CONKO-002) und zusätzlicher Gabe von Cisplatin für die initialen 3 Monate der Erstlinientherapie. Um kumulative Toxizität zu vermeiden, wurde die GFFC-Therapiedauer auf 3 Monate begrenzt. Patienten, die keine Progression der Erkrankung unter der Gabe von GFFC erlitten, wurden mit Gemcitabin mono als Erhaltungstherapie weiter behandelt. Die Dosis von Cisplatin in der Kombination mit GFF wurde vorab in einer Phase I mit 30mg/m² bestimmt (28). Im Weiteren mussten wir nun die Sicherheit und Machbarkeit der intensivierten Chemotherapie mit zusätzlicher prophylaktischer Antikoagulation prüfen. Hauptbefürchtung war ein Anstieg schwerwiegender Blutungen unter der Gabe von Heparinen. Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren sind allgemein Risikopatienten für auftretende Blutungen. Insbesondere sind beim Pankreaskarzinom die oberen gastrointestinalen Blutungen aufgrund von duodenalen Tumorarrosionen oder Varizenblutungen der Umgehungskreisläufe bei Pfortaderthrombosen gefürchtet. Zur Prüfung des Konzeptes führten wir eine sequentielle, monozentrische Pilotphase der GFFC-Kombination mit zusätzlicher subkutaner Gabe des niedermolekularen Heparins Enoxaparin durch (31). Primäres Sicherheitsziel war die Applikation der kombinierten Chemotherapie unter prophylaktischer Gabe von Enoxaparin bei mindestens 15 Patienten für mindestens 12 Wochen (geplante Initialphase der CONKO 004) ohne Steigerung von signifikanten Blutungen oder Toxizität durch die kombinierte Gabe, verglichen mit den Daten unserer CONKO 002 Studie. Nach Rekrutierung von 19 Patienten erreichten wir für 15 Patienten die geforderten 12 Wochen Therapiedauer. Durch das sequentielle Design (Kohortenrekrutierung von jeweils 3 Patienten) war die Möglichkeit gegeben, vorzeitig aufgrund von erhöhten Nebenwirkungen die Dosierungen der weiteren Kohorte anzupassen oder das Konzept zu verlassen. Die Mehrzahl (89%) der 19 Patienten war in einem guten bis sehr guten Allgemeinzustand (KPS \geq 80%) und befand sich in einem metastasierten Stadium der

Erkrankung (68%). Die Sicherheitsanalysen wurden auf der Basis von 107 verabreichten GFFC-Dosierungen und 108 verabreichten Gemcitabindosierungen durchgeführt. Die Toxizitäten Grad 3/4 lagen unter 10%, führend waren Neutropenien und Thrombopenien. Es traten keine vermehrten Blutungen auf. Ein Ereignis einer tiefen Venenthrombose mit konsekutiver – nicht vital bedrohlicher – Lungenembolie trat unter prophylaktischer Gabe von Enoxaparin auf (5%). Es wurde keine Therapie aufgrund kutaner Unverträglichkeit abgebrochen. Es wurde keine Heparin-induzierte Thrombopenie gesehen. Das mediane Überleben betrug 10,05 [95%CI: 8,67-18,14] Monate in dieser Kohorte. In der multivariaten Analyse wurde keine Subgruppe (Alter/Geschlecht/Metastasierungstatus/primäre Resektion) bezüglich des Überlebens favorisiert (31). Somit waren die Voraussetzungen für die Rekrutierung in die CONKO-004 Studie gegeben.

Das primäre Studienziel der CONKO-0004 Studie lag in der Reduktion der symptomatischen thromboembolischen Ereignisse bei ambulanten Patienten mit inoperablen Pankreakarzinom von einer erwarteten Rate von 10% auf 3% (32). Die benötigte Patientenzahl wurde mit insgesamt 540 Patienten berechnet, falls jedoch die statistisch erforderliche Mindestrate von 24 Patienten mit symptomatischen thromboembolischen Ereignissen vor Rekrutierung der 540 Patienten erreicht würde, wurde eine vorzeitige Beendigung protokollgemäß festgelegt. Des Weiteren wurde eine Interimsanalyse nach 12 Patienten mit sVTE definiert, um eine frühzeitige Sicherheitsanalyse zu integrieren.

Diese 12 Patienten mit sVTE wurden nach Rekrutierung von 152 Patienten erreicht. Die Interimsanalyse wurde durchgeführt, wobei keine Sicherheitsbedenken gegen die Fortführung der Studie geäußert wurden. Die Blutungsraten erhöhten sich weder durch die prophylaktische Gabe von Enoxaparin in halbtherapeutischer Dosierung (\leq 3 Monate) noch durch die prophylaktische Gabe von 40mg absolut (\geq 3 Monate)

(Chi²:0,763) (32).

Bei Erreichen von 24 Ereignissen wurde eine Endauswertung an 312 rekrutierten Patienten durchgeführt. Die vorläufigen Ergebnisse wurden in einer Posterdiskussion auf dem Kongress der amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie vorgestellt (ASCO). Eine signifikante Reduktion der sVTE Rate von 10% auf 3% innerhalb der ersten drei Monate wurde gesehen und damit war das primäre Studienziel erreicht. Die erhoffte Auswirkung auf das Gesamtüberleben durch Verhinderung thromboembolischer Ereignisse konnte nicht bestätigt werden (HR 1,1 [95%CI: 0,87-1,38]). Das Gesamtüberleben fiel in beiden Therapiearmen tendenziell überdurchschnittlich gut aus und lag bei der gesamten Studienkohorte (KPS 90%-100% und KPS 60%-80%) mit GFFC+ Enoxaparin bei 8,28 [95%CI:6,70-9,86] Monaten und für GFFC alleine bei 7,98 [95%CI:6,91-9,16] Monaten. Somit hat sich das Konzept der primären Stratifikation, nämlich die Therapieintensivierung dem aktuellen Allgemeinzustand bei Therapiestart anzupassen, bewährt.

Zum Vergleich und zur Einordnung der Ergebnisse lassen sich Daten für ambulante Tumorpatienten aus der PROTECHT-Studie mit über 1100 Patienten heranziehen. Hier erreichte man eine Halbierung der VTE-Rate von 3,9% (unter Placebo) auf 2,0% (Nadroparin 3800IU/tägl.) ohne Anstieg schwerwiegender Blutungen (55). Limitierend für die Aussagekraft ist, dass hier Patienten mit sehr heterogener Tumorentität eingeschlossen wurden und zudem nur 66,6% (766/1150) der Patienten die Studie protokollgemäß beendeten. Die prophylaktische Effektivität ist in den Subgruppen sehr unterschiedlich ausgeprägt. Beim Pankreaskarzinom ist hier sogar eine Steigerung der numerischen Thromboserate durch prophylaktisch dosiertes Nadroparin von 5,9% (1/17 Patienten) auf 8,3% (3/36 Patienten) zu verzeichnen. Die SAVE-ONCO Studie prüfte das ultrakurze NMH Semuloparin in seiner

prophylaktischen Effektivität an über 3200 ambulanten Tumorpatienten. Hier konnte für das Gesamtstudienkollektiv eine Reduktion der VTE-Rate von 3,4% auf 1,2% dokumentiert werden. Die Subgruppe der Pankreaskarzinompatienten (n=254) wies eine VTE-Reduktion von 10,9 auf 2,4 % auf (56). In unserer CONKO-004 Studie prüften wir die prophylaktische Gabe von halbtherapeutisch dosiertem NMH (Enoxaparin) an ambulanten inoperablen Pankreaskarzinompatienten und erreichten eine ähnliche Reduzierung der symptomatischen VTE (sVTE) von 9,9% auf 1,3% an 312 Patienten ohne stärkere Blutungsrate. Die kleinere FRAGEM Studie rekrutierte 121 Patienten mit Pankreaskarzinom. In dieser Studie wurden deutlich höhere Raten an Ereignissen dokumentiert, da auch inzidentielle venös thromboembolische Ereignisse gezählt wurden. Der prophylaktische Einsatz von gewichtsadaptiertem NMH (Dalteparin) reduzierte die Rate von 28% auf 12% (57). Letztendlich bleibt hier die Frage offen, ob zusätzlich detektierte asymptomatische (inzidentielle) Thrombosen und deren Prophylaxe einen klinischen Nutzen bieten. Eine gesonderte Analyse nach symptomatischen und inzidentuellen VTE liefern die Autoren leider nicht.

Unsere eigenen Ergebnisse deuten auf einen sinnvollen Nutzen einer medikamentösen Prophylaxe bei ambulant geführten Pankreaskarzinompatienten die sich einer Erstlinienchemotherapie unterziehen. Angesichts der deutlichen Reduktion der VTE-Rate in der Initialphase (≤ 3 Monate) mit prophylaktischer Gabe von NMH in erhöhter Dosis (1mg/kg Körpergewicht/Tag) sollte zumindest für diesen Zeitraum die subkutane Applikation empfohlen werden. Die weitere Einengung von Pankreaskarzinompatienten mit höchstem VTE-Risiko mittels spezieller Risiko-Scores ist anhand der aktuellen Datenlage nicht möglich. Das Ziel, durch Verhinderung symptomatischer thromboembolischer Ereignisse eine Verbesserung der Überlebensprognose zu erreichen, konnte nicht belegt werden.

Diskussion: Supportivbehandlung (2.3)

Etablierte Parameter zur Erfassung der Effektivität einer zusätzlichen enteralen oder parenteralen Ernährung bei Tumorpatienten sind kaum vorhanden. Die gebräuchlichen Parameter wie Körpergewicht oder „body mass index“ (BMI) sind sehr anfällig (Aszites, Oedeme, Hydrierung bei Chemotherapie) und geben somit oft keine zuverlässigen Erkenntnisse bei palliativ chemotherapeutisch behandelten Patienten. Unter Zuhilfenahme der Bioimpedanzmessung lassen sich zusätzliche Parameter isolieren, welche weiteren Nutzen in der Auswertung und Steuerung von Ernährungstherapien bringen können. Die Differenzierung der Körperzusammensetzung – vor allen Dingen des zeitlichen Verlaufes unter Therapie – lässt Rückschlüsse auf den Ernährungsstatus zu und ermöglicht eine gezieltere Intervention. Der Phasenwinkel – als Differenz des kapazitiven Körperwiderstandes gegenüber den Referenzelektroden – ist als prognostischer Parameter bereits untersucht und validiert worden (58). Höhere Phasenwinkel zeugen von einem besseren Ernährungsstatus, während sinkende Phasenwinkel zumeist auf eine katabole Stoffwechselsituation weisen. Unter Nutzung der zusätzlichen parenteralen Ernährung (PE) versuchten wir den Phasenwinkel als einen der Hauptparameter zu identifizieren. Unter dem Einfluss der PE sahen wir eine Verbesserung im Phasenwinkel vom 3.6 auf 3.9. Die Extrazellulärmasse (ECM) und Körperzellmasse (BCM) nimmt nicht unerheblich Einfluss auf den Phasenwinkel und gehört daher stringent mit zur Auswertung. Der Quotient von ECM/BCM konnte in unserer Studie von 1.7 auf 1.5 gesenkt werden und zeigt somit eine Verbesserung der Körperzellmasse an. Der BMI als klassischer Parameter konnte im Mittel von 19.7 auf 20.5 gesteigert werden. Eine Verbesserung der definierten Parameter für alle Patienten, die eine zusätzliche parenterale Ernährung erhalten haben, konnte nicht

gezeigt werden. Somit ist diese Intervention keine generell zu empfehlende Therapiestrategie. Unser Studiendesign erlaubte es weiterhin nicht, Schlüsse auf das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der zusätzlichen PE zu ziehen.

Mit Hilfe dieses Pilotprojektes konnten wir – neben der Prüfung von definierten Parametern – standardisierte Handlungsabläufe und Techniken etablieren, um für Folgeprojekte nachvollziehbare und sichere Daten generieren zu können.

Das Folgeprojekt zur Untersuchung der Tumorkachexie wird an unserem Zentrum systematisch weitergeführt und auf andere Tumorentitäten ausgedehnt, um Kontrollgruppen mit einbeziehen zu können. Kernpunkte bestehen in einem validen Abgleich des individuellen Patientenverlaufes und der klinischen Untersuchung mit den etablierten Parametern (Gewichtsverlauf/ body mass index/ Performance Status) und zusätzlichen Eigenschaften der Bioimpedanzmessung (Phasenwinkel/ECM/BCM) sowie Parametern der chronischen und akuten Inflammationsreaktion. Im Fokus befinden sich Serumprofile, denen ein maßgeblicher Einfluss auf die Tumorkachexie nachgesagt wird und die gewisse Zielstrukturen für therapeutische Ansätze bieten (Bsp. IL-6 – JAK-Inhibitoren). Die Analysen werden nicht nur für die Zeit der zusätzlichen Ernährung durchgeführt, sondern bereits ab Diagnosestellung. Wir erwarten uns einen besseren Einblick in die Zusammenhänge des Ernährungs- und Kachexiemetabolismus und eine genauere Abschätzung zum sinnvolleren Einsatz zusätzlicher PE. Dies betrifft den möglichen Startzeitpunkt sowie den generellen Nutzen überhaupt beim palliativ behandelten Tumorpatienten.

Bisher sind in dieser Investigator-initiierten Studie 90/150 Patienten untersucht worden. Der Ausbau einer regionalen Datenbank (Berlin/ Brandenburg) zur multizentrischen Erfassung der klinischen und gemessenen Ernährungsparameter von Patienten mit onkologischen Erkrankungen ist in Arbeit.

3.3 Diskussion: Zweitlinienbehandlung (2.4 - 2.6)

Nach der Publikation der Zulassungsdaten fand Gemcitabin schnell eine breite Akzeptanz aufgrund der einfachen und sicheren Anwendung (11). Nunmehr profitierten zunehmend mehr Patienten von einer effektiven Erstlinientherapie. Die Art der Folgetherapie – wenn überhaupt damals vorstellbar – war völlig unklar. Die konsequente weitere Prüfung unserer ermutigenden Phase II Daten zur Zweitlinientherapie mit Oxaliplatin/5-FU/Folinsäure (OFF) (33) mittels randomisiertem Vergleich gegenüber dem damaligen Standard – beste supportive Behandlung – etablierte eine neue Zweitlinienbehandlungsoption. Die Prüfung gegen den Standard musste nach 46 rekrutierten Patienten abgebrochen werden, da aufgrund unserer publizierten Phase II Daten und deren praktischer Umsetzung die Rekrutierung in die CONKO 003 Studie deutlich verlangsamt wurde. Die Analysen erbrachten ein mittleres Überleben nach Erstlinientherapieversagen von 2,30 [95% CI: 1,76–2,83] Monaten mit alleiniger bester unterstützender Behandlung gegenüber 4,82 [95% CI: 4,29–5,35] mit OFF (HR: 0,45 [95% CI: 0,24–0,83], $p = 0,008$). Dies entsprach einer Verdopplung der Überlebenszeit ab Progress der Erstlinientherapie.

Um die Daten des OFF Regimes im randomisierten Vergleich sicherer bewerten zu können, führten wir erneut eine randomisierte Prüfung von OFF gegen alleinige Behandlung mit FF (N=160 Patienten) durch. Ein Kontrollarm mit alleiniger Beobachtung wäre wissenschaftlich sehr interessant und wurde auch in den Fachgremien gefordert, konnte aber auch aufgrund ethischer Fragen nicht in die Praxis umgesetzt werden.

Letztendlich konnte der randomisierte Vergleich (OFF vs FF) im OFF Arm - mittels Zunahme von Oxaliplatin - eine mediane Lebenszeitverlängerung von 2.6 Monaten für die Patienten erreichen (HR 0.66: 95%CI: 0,48-0,91) (13).

Die Lebenszeitverlängerung ging nicht mit erheblichen Nebenwirkungen einher, die befürchtete Neurotoxizitäten durch den Einsatz von Oxaliplatin blieben am ehesten durch die Wahl des Therapiedesigns aus. Beide Behandlungsarme hatten annähernd die gleichen Toxizitäten und die Rate an Übelkeit und Erbrechen war ähnlich in beiden Therapiearmen.

Insgesamt wurden nur acht Patienten nach der Randomisierung - trotz sorgfältigem Baseline Screening - ausgeschlossen. Die ist eine sehr akzeptable Dropout-Rate. Patienten mit Pankreaskarzinom weisen oft bereits vor Therapiebeginn erhebliche tumorassoziierte Nebenwirkungen auf, die eine weitere Therapie verhindern können. Die übrigen der 160 rekrutierten Patienten konnten für die Wirksamkeit und Toxizität der Behandlung ausgewertet werden.

Diese Resultate sind nach unserem Wissen die ersten - konsekutiv bis zur Phase III Studie - geprüften Daten zur Zweitlinientherapie des Pankreaskarzinoms. Obwohl die Standardtherapie mit Gemcitabin in der Erstlinientherapie mit Gemcitabin bereits vor 15 Jahren begründet wurde, gab es bis heute keinen validen Konsens über die Art einer weiterführenden Therapieform. In den großen Therapiestudien zur Erstlinientherapie sind oftmals die weiterführenden Therapierichtlinien nicht vorgeschrieben oder genau genug dokumentiert worden. Eine kürzlich veröffentlichte Analyse von 34 Studien unterstützt jedoch die Verwendung von Zweitlinienkonzepten im Vergleich zur besten supportiven Behandlung (59).

Kleinere Phase II Studien festigen die Ergebnisse dieser Phase III Studie, in einer vergleichbaren Kombination von Oxaliplatin und 5-FU (60) wurden mittlere Überlebenszeiten von 5,74 Monaten erreicht. Eine weitere Studie konnte mit wöchentlichem Oxaliplatin und 5-Fu ein medianes Zweitlinienüberleben von 3,92 Monaten zeigen (61). Ein kleinere randomisierte Phase II Studie mit entweder

Oxaliplatin 85 mg/m², Folinsäure 400 mg/m² und Fluorouracil 2.000 mg/m² (modifiziertes FOLFOX) oder Irinotecan 70 mg/m², Folinsäure 400 mg/m² und Fluoruracil 2.000 mg/m² (modifizierte FOLFIRI -3) (62). Allerdings war die Wirksamkeit bescheiden, und die mediane Gesamtüberlebensdauer lag nur bei 3,42 und 3,81 Monaten für die modifizierten FOLFOX und FOLFIRI -3.

Eine Einschränkung dieser Studie ist, dass aktuell neue Erstlinientherapien mit FOLFIRINOX und Nab-Paclitaxel in Kombination mit Gemcitabin existieren. Die Zweitlinienbehandlung mit OFF wurde primär für entwickelt, um für Patienten mit Progress unter einer Erstlinientherapie mit Gemcitabin eine Therapielösung zu haben. Die Möglichkeit der weiterführenden Behandlung von Patienten mit Progress unter Nab-paclitaxel und Gemcitabin mit dem OFF-Regimens scheint möglich, da die beschriebenen Neurotoxizitäten in der MAPCT Studie (15) reversibel erscheinen.

Darüber hinaus würde die lebensqualitätsbeeinflussende, potenziell irreversible Neuropathie durch Oxaliplatin die Patienten eine kürzere Zeit, wenn Oxaliplatin erst in der Zweitlinientherapie gegeben würde. Wird Oxaliplatin gleich in der Erstlinie gegeben (FOLFIRINOX) so hat der Patient die potentiellen irreversiblen Toxizitäten für einer längere Lebensperiode zum Nachteil. Diese Behandlungssequenz (Gem±nab-paclitaxel → OFF) ist für Patienten, welche einen reduzierten Performance Status aufweisen möglich und daher für eine breite Patientenpopulation geeignet.

Zur aktuellen Diskussion stehende Behandlungssequenzen für Patienten im guten Allgemeinzustand wären wir folgt; Erstlinientherapie mit FOLFIRINOX gefolgt von Zweitlinientherapie mit Gemcitabin ± nab-Paclitaxel gegenüber der Erstlinientherapie mit Gemcitabin ± nab-Paclitaxel gefolgt von Zweitlinientherapie mit FOLFIRINOX oder OFF. Da die potentiell schwerwiegenden Neuropathien durch das Oxaliplatin den Patienten in der Erstlinientherapie längerfristig die Lebensqualität beeinflussen

werden, sollte Oxaliplatin eher in der Zweitlinientherapie seine Anwendung finden.
Vor Empfehlung solcher Therapieabfolgen, müssen diese Sequenzen in klinischen Studien zunächst geprüft werden.

4 Zusammenfassung

Mithilfe unserer CONKO 002 Studiendaten zur Erstlinientherapie des inoperablen Pankreaskarzinoms konnte die Entwicklung zu intensiveren Folgekonzepten für selektierte Patientengruppen gestützt werden. Die Therapieentscheidungen wurden individualisierter und dem Allgemeinzustand des jeweiligen Patienten angepasster gestaltet. Patienten in guten bis sehr guten Allgemeinzustand profitieren von einer intensivierten Therapiemodalität.

Neben der klassischen chemotherapeutischen Behandlung gewinnen die unterstützenden Maßnahmen zur Nebenwirkungsprophylaxe, insbesondere aber auch zur Therapie der tumorassoziierten Symptome immer mehr an Bedeutung. Die symptomatischen venös-thromboembolischen Ereignisse sind charakteristisch für das Pankreaskarzinom. Die CONKO 004 Studie bietet sichere Daten zur effektiven medikamentösen Prophylaxe - als derzeit größte Untersuchung - bei ambulanten Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom. Aufgrund der sehr effektiven und nebenwirkungsarmen Reduktion thromboembolischer Ereignisse wird die primäre medikamentöse Prophylaxe bei ambulanten Tumorpatienten - mit zurzeit niedermolekularen Heparinen - als neue Empfehlung in den Fachgesellschaften diskutiert.

Die tumorbegleitende Kachexie ist ein weiteres – schwer objektivierbares - Charakteristikum des Pankreaskarzinoms. Mit unserer Arbeit leisten wir einen Beitrag zur besseren Erfassung der katabolen Stoffwechselsituation mit Ziel zukünftig eine genauere Intervention zu ermöglichen.

Unsere Arbeiten zur Prüfung von Zweitlinienkonzepten resultierten in der Entwicklung eines sinnvollen sequentiellen Konzeptes für Patienten mit Progression unter einer Gemcitabintherapie. Wir konnten erstmals überhaupt einen Überlebensvorteil einer

Zweitlinientherapie für diese Patienten in einer Phase III Studie zeigen. Trotz der sich verändernden Therapiesituation mit neuen Konzepten und Substanzen, ist das OFF-Regime weiterhin als Zweitlinientherapie für Patienten mit Therapieversagen unter einer Gemcitabintherapie verfügbar. Theoretisch eignet es sich ebenfalls für Patienten mit Versagen unter der neuartigen Kombination von Nab-paclitaxel und Gemcitabin.

5 Literaturverzeichnis

1. RKI - Bauchspeicheldrüsenkrebs [Internet]. [zitiert 25. September 2014]. Verfügbar unter:
http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs_node.html;jsessionid=B994876FAA9005AAE88D804A9B927D6E.2_cid363
2. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, u. a. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc.* 17. Januar 2007;297(3):267–77.
3. Neoptolemos JP, Stocken DD, Tudur Smith C, Bassi C, Ghaneh P, Owen E, u. a. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials. *Br J Cancer.* 27. Januar 2009;100(2):246–50.
4. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 29. April 2010;362(17):1605–17.
5. Fendrich V, Langer P, Bartsch DK. Familial pancreatic cancer-status quo. *Int J Colorectal Dis.* Februar 2014;29(2):139–45.
6. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet.* 13. August 2011;378(9791):607–20.
7. Bjersing L, Lundmark F. [Multiple thrombophlebitis with cancer-Trousseau's sign]. *Sven Läkartidningen.* 12. Februar 1960;57:466–75.
8. Sinn M, Striefler JK, Sinn BV, Sallmon D, Bischoff S, Stieler JM, u. a. Does long-term survival in patients with pancreatic cancer really exist? Results from the CONKO-001 study. *J Surg Oncol.* November 2013;108(6):398–402.
9. Hammel P. Comparison of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: Final results of the international phase III LAP 07 study. *J Clin Oncol* 31,2013 (suppl; abstr LBA4003).
10. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, u. a. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* Juni 1997;15(6):2403–13.
11. Storniolo AM, Enas NH, Brown CA, Voi M, Rothenberg ML, Schilsky R. An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma. *Cancer.* 15. März 1999;85(6):1261–8.
12. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dörken B, u. a. 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 Oxf Engl* 1990. Juli 2011;47(11):1676–81.

13. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, u. a. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. August 2014;32(23):2423–9.
14. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, u. a. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 12. Mai 2011;364(19):1817–25.
15. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, u. a. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 31. Oktober 2013;369(18):1691–703.
16. Seufferlein T, Porzner M, Becker T, Budach V, Ceyhan G, Esposito I, u. a. [S3-guideline exocrine pancreatic cancer]. *Z Für Gastroenterol*. Dezember 2013;51(12):1395–440.
17. Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC, Brambs H-J, Feuerbach S, Grabenbauer G, u. a. [S3-Guidelines „Exocrine pancreatic cancer“ 2007]. *Z Für Gastroenterol*. Juni 2007;45(6):487–523.
18. Kaye SB. New antimetabolites in cancer chemotherapy and their clinical impact. *Br J Cancer*. 1998;78 Suppl 3:1–7.
19. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. August 2002;20(15):3270–5.
20. Di Costanzo F, Carlini P, Doni L, Massidda B, Mattioli R, Iop A, u. a. Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer: a randomised phase II trial of the Italian oncology group for clinical research (GOIRC). *Br J Cancer*. 25. Juli 2005;93(2):185–9.
21. Ardalan B, Luis R, Jaime M, Franceschi D. Biomodulation of Fluorouracil in colorectal cancer. *Cancer Invest*. 1998;16(4):237–51.
22. Oettle H, Pelzer U, Hochmuth K, Diebold T, Langrehr J, Schmidt CA, u. a. Phase I trial of gemcitabine (Gemzar), 24 h infusion 5-fluorouracil and folinic acid in patients with inoperable pancreatic cancer. *Anticancer Drugs*. September 1999;10(8):699–704.
23. Pelzer U, Arnold D, Reitzig P, Herrenberger J, Korsten FW, Kindler M, u. a. First-line treatment of pancreatic cancer patients with the combination of 5-fluorouracil/folinic acid plus gemcitabine: a multicenter phase II trial by the CONKO-study group. *Cancer Chemother Pharmacol*. November 2011;68(5):1173–8.
24. 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.
25. Hu J, Zhao G, Wang H-X, Tang L, Xu Y-C, Ma Y, u. a. A meta-analysis of gemcitabine containing chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 2011;4:11.

26. Riess H, Helm A, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Moik M, Hammer C, u. a. A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of gemcitabine, 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. ASCO Meet Abstr. 6. Januar 2005;23(16_suppl):LBA4009.
27. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schöneks H, Rost A, u. a. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. August 2006;24(24):3946–52.
28. Oettle H, Arnold D, Kern M, Hoepffner N, Settmacher U, Neuhaus P, u. a. Phase I study of gemcitabine in combination with cisplatin, 5-fluorouracil and folinic acid in patients with advanced esophageal cancer. *Anticancer Drugs*. September 2002;13(8):833–8.
29. Khorana AA. Risk assessment and prophylaxis for VTE in cancer patients. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 1. Juli 2011;9(7):789–97.
30. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, u. a. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 10. Juli 2003;349(2):146–53.
31. Pelzer U, Hilbig A, Stieler JM, Bahra M, Sinn M, Gebauer B, u. a. Intensified chemotherapy and simultaneous treatment with heparin in outpatients with pancreatic cancer - the CONKO 004 pilot trial. *BMC Cancer*. 2014;14:204.
32. Riess H, Pelzer U, Hilbig A, Stieler J, Opitz B, Scholten T, u. a. Rationale and design of PROSPECT-CONKO 004: a prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy). *BMC Cancer*. 2008;8:361.
33. Pelzer U, Stieler J, Roll L, Hilbig A, Dörken B, Riess H, u. a. Second-line therapy in refractory pancreatic cancer. results of a phase II study. *Onkologie*. März 2009;32(3):99–102.
34. Oettle H, Arnold D, Esser M, Huhn D, Riess H. Paclitaxel as weekly second-line therapy in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Anticancer Drugs*. September 2000;11(8):635–8.
35. Lionetto R, Pugliese V, Bruzzi P, Rosso R. No standard treatment is available for advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Juni 1995;31A(6):882–7.
36. Wils JA. Current status of chemotherapy in metastatic pancreatic cancer. *Anticancer Res*. August 1989;9(4):1027–31.
37. Fung MC, Takayama S, Ishiguro H, Sakata T, Adachi S, Morizane T. [Chemotherapy for advanced or metastatic pancreatic cancer: analysis of 43 randomized trials in 3 decades (1974-2002)]. *Gan To Kagaku Ryoho*. August 2003;30(8):1101–11.
38. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, u. a. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. Mai 2005;23(15):3509–16.
39. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, u. a. Phase III

- randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. November 2009;27(33):5513–8.
40. Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, Humblet Y, Gill S, Van Laethem J-L, u. a. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Mai 2009;27(13):2231–7.
 41. Harder J, Ihorst G, Heinemann V, Hofheinz R, Moehler M, Buechler P, u. a. Multicentre phase II trial of trastuzumab and capecitabine in patients with HER2 overexpressing metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 13. März 2012;106(6):1033–8.
 42. Pelzer U., Helm A., Niedergethmann M., Schmidt-Wolf I., Moik M., Hammer C., Zippel K., Weigang-Köhler K., Stauch M., Riess H., Oettle H. A randomized, prospective, multicenter, phase III trial of gemcitabine, 5-fluorouracil, folinic acid vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer (CONKO 002). *Onkol 200528suppl* 334. 2005;28(3):1–275.
 43. Afchain P, Chibaudel B, Lledo G, Selle F, Bengrine-Lefevre L, Nguyen S, u. a. First-line simplified GEMOX (S-GemOx) versus classical GEMOX in metastatic pancreatic cancer (MPA): results of a GERCOR randomized phase II study. *Bull Cancer (Paris)*. Mai 2009;96(5):E18–22.
 44. Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, Hochster H, Mitchell E, u. a. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. August 2009;27(23):3778–85.
 45. Sgouros J, Maraveyas A. Excess premature (3-month) mortality in advanced pancreatic cancer could be related to fatal vascular thromboembolic events. A hypothesis based on a systematic review of phase III chemotherapy studies in advanced pancreatic cancer. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2008;47(3):337–46.
 46. Shaib W, Deng Y, Zilberman D, Lundberg B, Saif MW. Assessing risk and mortality of venous thromboembolism in pancreatic cancer patients. *Anticancer Res*. Oktober 2010;30(10):4261–4.
 47. Kakkar AK, Williamson RC. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25(2):239–43.
 48. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, u. a. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*. 28. März 2002;346(13):975–80.
 49. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, u. a. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 9. September 1999;341(11):793–800.
 50. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, Olsson C-G, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, u. a. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous

thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 17. August 2004;110(7):874–9.

51. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, u. a. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 11. Februar 2006;332(7537):325–9.
52. Pabinger I, Alt-Epping B, Demarmels Biasutti F, Langer F, Wörmann B, Riess H. [Venous thrombembolism in tumour patients]. *Hämostaseologie*. November 2011;31(4):281–90; quiz 291–2.
53. Mandalà M, Falanga A, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. September 2011;22 Suppl 6:vi85–92.
54. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, u. a. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Dezember 2007;25(34):5490–505.
55. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, u. a. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol*. Oktober 2009;10(10):943–9.
56. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, u. a. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med*. 16. Februar 2012;366(7):601–9.
57. Menapace LA, Peterson DR, Berry A, Sousou T, Khorana AA. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost*. August 2011;106(2):371–8.
58. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, Lammersfeld CA. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br J Nutr*. Dezember 2004;92(6):957–62.
59. Rahma OE, Duffy A, Liewehr DJ, Steinberg SM, Greten TF. Second-line treatment in advanced pancreatic cancer: a comprehensive analysis of published clinical trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. August 2013;24(8):1972–9.
60. Tsavaris N, Kosmas C, Skopelitis H, Gouveris P, Kopterides P, Kopteridis P, u. a. Second-line treatment with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil in gemcitabine-pretreated advanced pancreatic cancer: A phase II study. *Invest New Drugs*. August 2005;23(4):369–75.
61. Novarino A, Satolli MA, Chiappino I, Giacobino A, Bellone G, Rahimi F, u. a. Oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin as second-line treatment for advanced pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol*. Februar 2009;32(1):44–8.
62. Yoo C, Hwang JY, Kim J-E, Kim TW, Lee JS, Park DH, u. a. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients

with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 17. November 2009;101(10):1658–63.

Danksagung

Mein Dank geht in erster Linie an meinen langjährigen Betreuer und Mentor Herrn Professor Dr. med. H. Riess. Zu Beginn meiner Promotionsarbeit bot er die Möglichkeit zur aktiven Mitarbeit im Aufbau der Gruppe und folgend meiner weiteren Entwicklung in der CONKO-Arbeitsgruppe. Durch seine vielfältigen Ideen, Anregungen, konstruktiven Kritiken und oftmals pragmatischen Lösungsansätzen wurde mir ein weites Betätigungsfeld zur wissenschaftlichen Arbeitsgestaltung geschaffen. Lieber Hanno, vielen Dank auch dafür, dass ich dich auch mit Problemen des klinischen Alltags behelligen konnte und somit die Möglichkeit hatte, von deinem umfassenden klinischen Erfahrungsschatz zu profitieren.

Herrn Professor Dr. med. B. Dörken danke ich für die kontinuierliche Unterstützung, das Vertrauen und die Möglichkeit, innerhalb seiner Klinik meinen onkologischen Schwerpunkt zu festigen und weiter gestalten zu können.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. H. Oettle danke ich für die Möglichkeit, am Aufbau der Studiengruppe aktiv mitzuwirken sowie frühzeitig eigene Ideen innerhalb der Studiengruppe entwickeln und verfolgen zu können. Nach Beendigung seiner aktiven Zeit innerhalb der CONKO-Gruppe und dem Aufbau seiner eigenen

Praxisniederlassung im Jahre 2005, stand er mir oft nach Abschluss der Fortführung der begonnenen Projekte mit kritischen Fragen und Anregungen zur Seite. Nicht zuletzt danke ich ihm für die Betreuung meiner Promotionsarbeit, des initialen Aufbaus der Studiengruppe und der Vermittlung seiner Begeisterung weitere Therapieansätze für das inoperable Pankreaskarzinom zu entwickeln.

Herrn Prof. Dr. med. P. Neuhaus und Herrn Priv. Doz. Dr. Bahra danke ich für die langjährige Zusammenarbeit an gemeinsamen – nicht nur chirurgischen - Projekten, ohne ihre aktive Mitarbeit wären einige Kernprojekte nicht umsetzbar gewesen.

Danken möchte ich auch den zahlreichen Studienschwestern, Dokumentationskräften und Prüfärzten unserer multizentrischen Studien. Besonderen Dank den Mitarbeitern unserer CONKO-Studienzentrale an der Charité, für das Engagement und Vertrauen in stressigen und unsicheren Zeiten und für das doch meist harmonische Umfeld, indem sich hoffentlich weitere Ideen entwickeln und umsetzen lassen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei den Patienten und ihren Angehörigen für das entgegengebrachte Vertrauen bedanken, ohne deren Teilnahme unsere Forschungsarbeiten nicht möglich gewesen wären.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....
Datum

.....
Unterschrift

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und die Habilitationsschrift unter Beachtung der dort enthaltenen Grundsätze erstellt wurde.

.....
Datum

.....
Unterschrift