DATEN AUS DEM KLINISCHEN TUMORREGISTER PANKREASKARZINOM (TPK)

ÜBERLEBEN VON PATIENTEN MIT LOKAL FORTGESCHRITTENEM ODER METASTASIERTEM PANKREASKARZINOM, DIE MIT UNTERSCHIEDLICHEN THERAPIESEQUENZEN BEHANDELT WURDEN

Hegewisch-Becker, S [1]
Reiser, M [2]
Dörfel, S [3]
Lerchenmüller, C [4]
Linde, H [5]
Wolf, T [6]
Binninger, A [7]
Wetzel, N [7]
Jänicke, J [7]
Marschner, N [8]
für die TPK Register Gruppe

1 Onkologische Schwerpunktpraxis, Hamburg Eppendorf
2 PIOH - Praxis Internistische Onkologie und Hämatologie, Köln
3 Onkozentrum Dresden/Freiberg, Dresden
4 Hämatologisch-onkologische Gemeinschaftspraxis, Münster
5 MVZ für Blut- und Krebserkrankungen, Potsdam
6 BAG / Onkologische Gemeinschaftspraxis, Dresden
7 iOMEDICO, Freiburg i. Br.
8 Praxis für Interdisziplinäre Onkologie & Hämatologie, Freiburg i. Br.,

EINLEITUNG

Das Pankreaskarzinom stellt drei bis vier Prozent aller Krebsdiagnosen dar, ist jedoch aufgrund seiner schlechten Prognose die vierthäufigste Todesursache aller Krebserkrankungen in Europa. Standardtherapien zur Erstlinienbehandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms (mPC) sind FOLFIRINOX und die Kombinationstherapie Gemcitabin und nab-Paclitaxel (GEM+NAB). Die therapeutischen Möglichkeiten für Patienten mit mPC haben sich in den vergangenen Jahren unter anderem durch die Zulassung von Nal-Irinotecan (NALIRI) als 2nd-line Behandlung erweitert. Für die optimale Therapiesequenz gibt es jedoch keine Daten aus randomisierten Studien, die einen Überlebensvorteil belegen. Das Tumorregister Pankreaskarzinom (TPK) gibt Einblick in die Behandlungsrealität von Patienten mit mPC im klinischen Alltag und erfasst detaillierte Daten zu allen Therapielinien und deren Outcome.

FAZIT

Insgesamt werden 54 % der Patienten mit lokal fortgeschrittenem und nicht resektablem oder metastasiertem Pankreaskarzinom und zwei palliativen Therapielinien mit einer der vier zugelassenen Sequenzen FOLFIRINOX → GEM+NAB, GEM+NAB → FOLFOX/OFF, GEM+NAB → NALIRI+5-FU und FOLFIRINOX → GEM behandelt. Patienten mit einer 1st-line FOLFIRINOX-Therapie waren im Median deutlich jünger als Patienten mit einer 1st-line GEM + NAB-Behandlung. Das mediane PFS2 und OS waren dennoch in allen vier Behandlungssequenzen vergleichbar. Diese Daten aus dem TPK liefern wertvolle erste Informationen zum Outcome von sequenziellen Behandlungen im klinischen Alltag. Weitere Analysen mit gematchten Kollektiven sind geplant, um die Effektivität der sequenziellen Therapien adjustiert für den möglicherweise verzerrenden Einfluss von Patientencharakteristika zu überprüfen.

METHODEN

Das Tumorregister Pankreaskarzinom (TPK, AMETHYST) ist eine offene, prospektive, multizentrische Beobachtungstudie zur aktuellen Behandlungsrealität des lokal fortgeschrittenen, nicht resektablen oder metastasierten Pankreaskarzinoms in Deutschland.

Die Patienten werden zu Beginn der palliativen Erstlinienbehandlung in das Register eingeschlossen und bis zum Ende der 2-jährigen Beobachtungszeit, Tod, Widerruf der Einwilligung oder Loss to follow-up beobachtet. Die Patienten werden nach Einschätzung des zuständigen Arztes behandelt und die Daten zu systemischen Therapien, Patienten- und Tumorcharakteristika, Outcome und Lebensqualität werden dokumentiert. Seit 2014 wurden bereits über 2.000 Patienten von 120 Zentren in ganz Deutschland rekrutiert.

In dieser Analyse wird das Outcome der häufigsten Sequenztherapien dargestellt. Das progressionsfreie Überleben 2 (PFS2) wird als Zeitraum vom Beginn der 1st-line bis zur ersten Progression nach Beginn der 2nd-line Behandlung oder dem Eintreten des Todes definiert.

ERGEBNISSE

In diese Analyse gehen 1.891 Patienten ein, die bis Juni 2020 ihre Erstlinientherapie begonnen hatten und zum Zeitpunkt der Analyse mindestens 12 Monate beobachtet waren. 43 % bzw. 15 % der Patienten erhielten eine 2nd-line bzw. eine 3rd-line Behandlung. Mindestens 42 % der Patienten waren vor Beginn der 2nd-line Therapie verstorben, 63 % der Patienten verstarben vor Erhalt der 3rd-line Therapie. Unter „Potential" wurden Patienten zusammengefasst, deren Therapie zum Zeitpunkt der Analyse andauernd war oder die sich in einer Therapiepause befanden und potenziell noch eine weitere Linie erhalten könnten (**Abbildung 1**). Die häufigsten Behandlungssequenzen seit Zulassung von NALIRI im November 2016 sind in **Abbildung 2** dargestellt.

Im gesamten Zeitraum von 2014 bis 2021 erhielten 830 Patienten mindestens zwei Behandlungslinien. Die häufigsten Behandlungssequenzen waren FOLFIRINOX → GEM+NAB (n = 228), GEM+NAB → FOLFOX/OFF (n = 101), GEM+NAB → NALIRI+5-FU (n = 74) und FOLFIRINOX → GEM (n = 44). Diese sequentiellen Therapieregime repräsentieren 54 % aller Behandlungssequenzen. Patienten mit FOLFIRINOX als 1st-line Behandlung (FOLFIRINOX → GEM+NAB bzw. FOLFIRINOX → GEM) waren bei Therapiebeginn im Median deutlich jünger als Patienten mit einer GEM+NAB Behandlung in der 1st-line (GEM+NAB → FOLFOX/OFF bzw. GEM+NAB → NALIRI+5FU; **Tabelle 1**).

Das mediane PFS2 lag für alle vier Sequenzen bei ca. 9-11 Monaten, das mediane OS bei 12 bis 13 Monaten (**Abbildung 3, 4 und Tabelle 2, 3**).

Abbildung 1

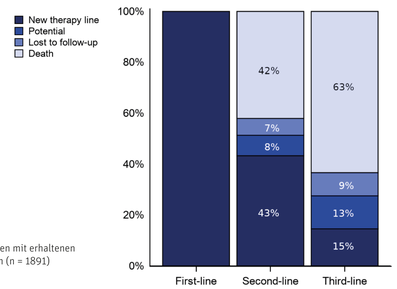

Abbildung 1.
Anteil Patienten mit erhaltenen Therapielinien (n = 1891)

Abbildung 2

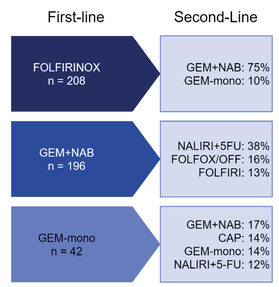

Abbildung 2.
Die häufigsten Behandlungssequenzen von 1st-line → 2nd-line seit der Zulassung von NALIRI (15. November 2016)

Die Prozentangaben beziehen sich auf die jeweilige 1st-line Therapie. Es sind die jeweils häufigsten 2nd-line Therapien dargestellt.

Tabelle 1

	FOLFIRINOX → GEM + NAB	GEM + NAB → FOLFOX / OFF	GEM + NAB → NALIRI + 5-FU	FOLFIRINOX → GEM	Gesamt
Patienten (N)	228	101	74	44	830
Alter bei Beginn 1st-line (n)					
Median (Jahre)	61	70	70	62	67
Min-Max (Jahre)	39-78	48-85	42-83	42-78	39-89
Charlson Comorbidity Index (CCI) [a]					
CCI 0	78%	80%	80%	86%	75%
CCI ≥ 1	22%	20%	20%	14%	25%

[a] Der Charlson Comorbidity Index (CCI) gibt an, inwieweit Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register durch Begleiterkrankungen belastet sind (nach Quan et al., 2011, Range 0-24).

Tabelle 1. Patientencharakteristika - Top 4 Behandlungssequenzen 1st-line → 2nd-line

Progressionsfreies Überleben 2
(1st-line → 2nd-line) - Top vier Behandlungssequenzen

Abbildung 3

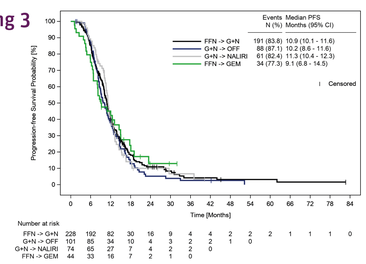

Tabelle 2

	FOLFIRINOX → GEM + NAB	GEM + NAB → FOLFOX / OFF	GEM + NAB → NALIRI + 5-FU	FOLFIRINOX → GEM
Patienten (N) [a]	228	101	74	44
Events				
n (%)	191 (83.6 %)	88 (87.1 %)	61 (82.4 %)	34 (77.3 %)
PFS2 [b]				
25%-Quantile [95% CI]	7.3 (6.4 - 8.0)	7.3 (6.3 - 8.3)	8.4 (6.5 - 10.3)	6.1 (3.8 - 8.0)
Median [95% CI]	10.9 (10.1 - 11.6)	10.2 (8.6 - 11.6)	11.3 (10.4 - 12.3)	9.1 (6.8 - 14.5)
75%-Quantile [95% CI]	15.7 (13.8 - 17.5)	14.7 (12.6 - 17.4)	13.7 (12.4 - 16.6)	17.7 (13.1 - NA)

[a] Anzahl Patienten mit dieser Behandlungssequenz
[b] Das progressionsfreie Überleben vom Beginn der 1st-line bis zur Progression nach Beginn der 2nd-line Behandlung oder Tod nach Kaplan Meier (Kaplan & Meier, 1958). Zensurzeitpunkt: Datum des letzten Patientenkontaktes im eCRF.
CI: Konfidenzintervall

Gesamtüberleben
(1st-line → 2nd-line) - Top vier Behandlungssequenzen

Abbildung 4

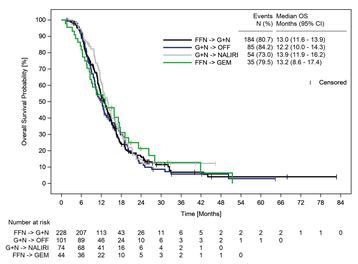

Tabelle 3

	FOLFIRINOX → GEM + NAB	GEM + NAB → FOLFOX / OFF	GEM + NAB → NALIRI + 5-FU	FOLFIRINOX → GEM
Patienten (N) [a]	228	101	74	44
Events				
n (%)	184 (80.7 %)	85 (84.2 %)	54 (73.0 %)	35 (79.5 %)
Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier [b]				
25%-Quantile [95% CI]	8.5 (7.2 - 9.8)	8.0 (7.0 - 9.6)	10.1 (7.9 - 11.5)	7.3 (4.2 - 9.0)
Median [95% CI]	13.0 (11.6 - 13.9)	12.2 (10.0 - 14.3)	13.9 (11.9 - 16.2)	13.2 (8.6 - 17.4)
75%-Quantile [95% CI]	17.7 (16.5 - 20.8)	19.1 (16.4 - 22.7)	19.5 (16.3 - 24.3)	20.2 (17.1 - 41.8)

[a] Anzahl Patienten mit dieser Behandlungssequenz
[b] Das Gesamtüberleben vom Beginn der 1st-line bis zum Tod nach Kaplan Meier (Kaplan & Meier, 1958).
Zensurzeitpunkt: Datum des letzten Patientenkontaktes im eCRF.
CI: Konfidenzintervall

Abkürzungen:
5FU: 5-Fluorouracil | CI: Konfidenzintervall | CAP: Capecitabin | FOLFIRINOX: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan + Oxaliplatin | FOLFOX / OFF: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin | FPI: First Patient In | GEM: Gemcitabin | mPC: metastasiertes Pankreaskarzinom | NALIRI: Nal-Irinotecan | NAB: Nab-Paclitaxel | TPK: Tumorregister Pankreaskarzinom

Danksagung:
Wir danken allen teilnehmenden Patientinnen und Patienten, Ärztinnen und Ärzten mit deren Studienteams sowie der Servier Deutschland GmbH, Celgene GmbH, und der Baxter Deutschland GmbH für die finanzielle Unterstützung des Registers und seiner Satellitenprojekte. Projektidee, -konzeption, -durchführung, -auswertung: iOMEDICO AG.

Interessenskonflikte:
SHB Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit: Servier

NM Anstellungsverhältnis oder Führungsposition: iOMEDICO, Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds: iOMEDICO, Honorare: Celgene Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen: Celgene, Shire/Servier

Das TPK ist bei ClinicalTrials.gov registriert (NCT02089269).

DGHO Jahrestagung 2021
01 - 04. Oktober, Berlin
Posternummer: 257