



Medikamentöse Therapie für Pankreaskarzinome

Postoperativ wie palliativ ist Gemcitabine der Standard

Gemcitabine hat sich aufgrund klarer Resultate klinischer Studien sowohl für die adjuvante wie auch die palliative medikamentöse Therapie aufgrund klarer Resultate klinischer Studien als Standard erwiesen. So betrug die Überlebensrate bei den nach der Pankreastumor-Operation damit behandelten Patienten die Überlebensrate nach fünf Jahren 21% gegenüber 9% in der Kontrollgruppe. Palliativ wirkt Gemcitabine positiv auf die Lebensqualität in punkto Körpergewicht und Schmerzbehandlung.

Die chirurgische Behandlung von Pankreaskarzinomen hat sich im Lauf der Zeit ständig verbessert (vgl. dazu S. 6/7). Trotzdem treten auch nach bester Chirurgie bei vielen Patienten früher oder später Rezidive auf, die einer lokalen Therapie nicht mehr zugänglich sind. Bereits heute kann die Medizinische Onkologie einen wesentlichen Beitrag zur Behandlung dieser Patienten leisten. So wird die Heilungschance nach der Pankreaschirurgie mit einer konventionellen Chemotherapie mehr als verdoppelt. Auch wenn Rezidive auftreten, hat die Chemotherapie nicht nur einen günstigen Effekt auf die Lebensdauer, sondern auch auf die Lebensqualität. Möglichkeiten der molekularen Therapie und der individualisierten Behandlung zeichnen sich ebenfalls ab.

Eliminiert Mikrometastasen

Bei Patienten, die trotz «radikaler» Resektion eines malignen Tumors ein mehr oder weniger gewichtiges Rezidivrisiko tragen, kann eine sogenannte «adjuvante» Therapie von Nutzen sein. Diese dient der Risikoreduktion und somit der «Prophylaxe» späterer Rezidive, indem sie klinisch noch nicht nachweisbare residuelle Mikrometastasen eliminiert.

Beim Mammakarzinom, bei nodal-positiven Kolonkarzinomen und bei anderen Tumoren ist diese Option seit langem «monnaie courante». Der Stellenwert der adjuvanten postoperativen Therapie beim Pankreaskarzinom war bis vor nicht allzu langer Zeit umstritten. Den Durchbruch brachte die erste Studie der internationalen ESPAC-Gruppe (European Study Group for Pancreatic Cancer). Diese wies nach, dass eine adjuvante Therapie mit den Medikamenten Leucovorin und Fluorouracil für Patienten nach radikaler Pankreaskarzinomoperation von Nutzen ist. Unser heutiger praktischer Standard für die adjuvante Therapie von Pankreaskarzinomen stützt sich jedoch auf die später

veröffentlichte randomisierte CONKO-001 Studie einer deutschen Gruppe um Helmut Oettle. Hier erhielten die Patienten nach der operativen Entfernung des Pankreaskarzinoms 6 Monate Gemcitabine (Gemzar) oder eben keine adjuvante Therapie. Die Resultate dieser sehr sauber durchgeführten Studie schufen einen neuen Standard, an den wir uns bis heute halten.

Bessere Verträglichkeit

Das mediane rückfallfreie Überleben unter Gemzar war 13,4 Monate, aber lediglich 6,9 Monate in der Kontrollgruppe, was fast einer Verdoppelung der Zeit bis zum Rezidiv dank Gemzar entspricht. Wichtiger noch, nach 5 Jahren lag die Überlebensrate der mit Gemzar behandelten Patienten bei 21% gegenüber 9% in der Kontrollgruppe. Diese Zahlen sind praktisch identisch mit den Resultaten der ESPAC-1 Studie. Da die meisten Rückfälle beim Pankreaskarzinom in den ersten 1–2 Jahren auftreten, kann man nach 5 Jahren von einer Heilung sprechen. Trotz den vergleichbaren Resultaten der beiden Studien hat sich Gemzar als Standard etabliert – dies aufgrund des überzeugenderen Studiendesigns der CONKO-001 Studie und vor allem wegen der besseren Verträglichkeit von Gemzar, die sich auch im Direktvergleich in der kürzlich vorgestellten ESPAC-3 Studie an über 1000 Patienten bestätigt hat.

Dank seiner ausgezeichneten subjektiven Verträglichkeit ist Gemzar auch das Zytostatikum der Wahl bei Patienten mit inoperablen und metastasierten Pankreaskarzinomen. Sein Stellenwert wurde mit einer randomisierten Studie von Burris et al. etabliert. Diese stellt auch deshalb einen Meilenstein in der onkologischen Literatur dar, da sie ein wichtiges neues Erfolgskriterium in den Evaluationsprozess von palliativen Therapien einführte. Früher wurden medi-

kamentöse Therapien bei metastasierenden soliden Tumoren oftmals anhand der erzielten Remissionsraten bewertet, d.h. anhand der messbaren Tumorrückbildungen. Die Verkleinerung eines radiologisch erfassbaren Tumorherdes (beispielsweise einer Lungenmetastase) muss für den Patienten jedoch subjektiv nicht unbedingt einen Nutzen bringen, sofern nicht eine nennenswerte Lebensverlängerung und/oder eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden kann. Diese unkritische Tumerverkleinerung um jeden Preis hat dem Ruf der medikamentösen Tumorbehandlung sehr geschadet.

Weniger Schmerzen, mehr Gewicht

Demgegenüber haben Burris und Kollegen den Stellenwert von Gemzar in der palliativen Behandlung fortgeschrittener Pankreaskarzinome mit einem für die Patienten nützlicheren Erfolgskriterium etabliert. Sie definierten eine «Clinical Benefit Response» als wichtigstes Mass der Wirksamkeit. Dabei quantifizierten sie Schmerzen, Allgemeinzustand (Karnofski performance status) und Gewicht mit einem Score. Eine Clinical Benefit Response war definiert als eine Verbesserung des Scores durch die palliative Therapie mit Gemzar. Sowohl eine Hebung des Allgemeinzustandes, eine Reduktion des Schmerzmittelbedarfs als auch eine Gewichtszunahme wurden als Clinical Benefit Response verbucht. Tatsächlich führte eine Therapie mit Gemzar in gut einem Viertel der Patienten zu einer klinisch signifikanten Verbesserung des Clinical Benefit Scores. Auf dieser Basis etablierte sich Gemzar als wichtigste aktuelle Komponente zur Behandlung metastasierender Pankreaskarzinome.

Gegen diesen Standard müssen sich neue Therapien messen und eine Vielzahl von Studien an mehreren tausend Patienten haben – erfolglos – versucht, diesen Standard durch die Kombination mit anderen Medikamenten zu verbessern. Eine Ausnahme bildet die Kombination mit Erlotinib (Tarceva), einem molekularen Therapeutikum,

das den Epidermal Growth Factor Rezeptor hemmt. Auch wenn das Überleben der ganzen Studienpopulation durch Erlotinib lediglich um eine Woche verlängert wurde, so zeigte sich bei den wenigen Tumoren mit dem geeigneten molekularen Muster ein erheblicher Vorteil, währenddem die übrigen Patienten keinen Profit von der Therapie hatten. Gemittelt resultierte ein geringer aber statistisch signifikanter Nutzen für die ganze Studienpopulation. Die Herausforderung wird also sein, die molekularen Eigenschaften herauszuarbeiten, welche ein Ansprechen eines Pankreaskarzinoms auf die Kombination von Gemzar mit Tarceva oder andere Therapiemöglichkeiten voraussagen helfen (sogenannte prädiktive Faktoren).

Sichere klinische Studien

Alle diese Fortschritte wurden mit sauber durchgeführten klinischen Studien erzielt. Wenn wir also unsere Patientinnen und Patienten zur Teilnahme an Studien motivieren, so dienen wir nicht nur dem wissenschaftlichen Fortschritt, sondern auch dem Patienten selber. Allzu oft wird vergessen, dass klinische Studien auch ein sehr wichtiges Instrument zur Qualitätssicherung im klinischen Alltag darstellen. Die Behandlungs- und Kontrollschritte sind genau standardisiert, und unerwartete Probleme werden innert kürzester Frist unter den teilnehmenden Institutionen ausgetauscht. So profitieren die Patienten nicht nur von der Erfahrung ihres eigenen Arztes, sondern auch von einem grossen, häufig internationalen Ärzteteam. Vor diesem Hintergrund verpflichten wir uns gemeinsam mit unseren Kolleginnen und Kollegen vom Departement für Viszerale Chirurgie und Medizin der klinischen Forschung. So können wir unseren Patienten mit der höchsten Qualität, den neusten Möglichkeiten, kurzum mit der besten Behandlung in ihrer belastenden Situation helfen.

Referenzen: Oettle et al., JAMA 2007; 297: 267; Neoptolemos et al., NEJM 2004; 350: 1200; Moore et al., J Clin Oncol 2007; 25: 1960

Auflösung Titelbild

Es handelt sich um eine intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN). Typisch ist ein primär intraduktales Wachstum mit Ausbildung von Gangektasien, welche sich dann in der Bildgebung als zystische Veränderungen darstellen. Symptome entstehen durch eine passagere Verlegung des Pankreasganges durch den vom Tumor produzierten zähen Schleim. Häufig bleiben die Patienten jedoch asymptomatisch. Histologisch reicht das Differenzierungsspektrum vom Adenom bis zum invasiven Karzinom; in unserem Beispiel handelte es sich um ein IPMN mit Epitheldysplasien niedrigen Grades (s. Abb.). Unterschieden wird zwischen dem eher gutartigen Branch duct type und dem eher bösartigen Main duct Typ (vgl. dazu Tab 3 S. 7). In der Regel ist die Resektion die Therapie der Wahl.

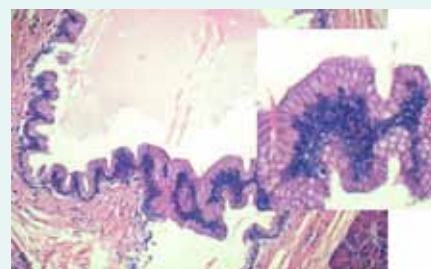


Abb.: Histologiebefund zum Fallbeispiel