



PD Dr. med. Dr. phil. Martin Zweifel
Universitätsklinik für Medizinische Onkologie
martin.zweifel@insel.ch

Dr. med. Evelyn Herrmann
Universitätsklinik für Radio-Onkologie
evelyn.herrmann@insel.ch

Onkologische Therapie des Pankreaskarzinoms

Fortschritte in der adjuvanten und palliativen Chemotherapie und Palliation

Die adjuvante Chemotherapie verlängert anerkanntermassen den progressionsfreien Verlauf und das Gesamtüberleben von Pankreaskarzinompatienten. Und beim fortgeschrittenen Verlauf können neue Kombinationschemotherapien die Überlebenszeit verlängern. Eine zusätzliche Therapieoption stellen präzisere radioonkologische Verfahren wie die stereotaktische Bestrahlung in der Rezidiv- und Palliativ-Situation dar.

In der Universitätsklinik für Medizinische Onkologie am Inselspital werden pro Jahr zahlreiche Patienten mit Pankreaskarzinom chemotherapeutisch behandelt. Innert der letzten Jahre haben sich die Behandlungsmöglichkeiten weltweit signifikant verbessert.

Adjuvante Chemotherapie

Nur bei einer kleinen Zahl von Patienten wird das Pankreaskarzinom in einem noch operablen Stadium entdeckt. Mittlerweile bestätigen mehrere grosse Studien, dass eine zusätzliche Chemotherapie im Anschluss an die erfolgreiche Resektion das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben zu verbessern vermag. In diesen Studien wurden entweder Fluorpyrimidine (5-Fluorouracil [5FU] und ähnliche Substanzen) oder Gemcitabin verabreicht, in der Regel über einen Zeitraum von 6 Monaten. Da beide Substanzen zu einem ähnlich guten Resultat führten, wird allgemein Gemcitabin bevorzugt, da es weniger Nebenwirkungen wie Schleimhautentzündungen und Durchfälle verursacht. Obwohl die adjuvante Chemotherapie das Gesamtüberleben im Mittel bloss auf rund 2 Jahre verlängert, konnte der Anteil der Patienten, welche nach 5 Jahren noch am Leben sind, verdoppelt werden. Dies zeigt, dass eine kleine Untergruppe von Patienten langfristig von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren kann.



Das obere Bild zeigt die CyberKnife-Technologie, welche seit Mai 2014 in der Universitätsklinik für Radio-Onkologie in Betrieb ist. Das untere Bild stellt den Behandlungsplan einer Bestrahlung im Pankreasbereich dar.

Palliative Chemotherapie

Während sich Gemcitabin als Monotherapie in der palliativen Situation in den letzten 20 Jahren etabliert hat, erzielte die Einführung von Kombinations-Chemotherapien in den letzten Jahren wohl die grössten Fortschritte in der Behandlung des Pankreaskarzinoms. So erreichte eine Kombination aus Oxaliplatin, Irinotecan und 5FU (FOLFIRINOX) nicht nur eine Lebensverlängerung um durchschnittlich mehr als 4 Monate gegenüber der Gemcitabin-Monotherapie, sondern auch eine Verzögerung der

krankheitsbedingten Verschlechterung der Lebensqualität. Kürzlich erzielte die Kombination von Gemcitabin mit einem neuen Chemotherapeutikum, nab-Paclitaxel, ebenfalls eine Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Kombinationstherapien

Die neuen Kombinationstherapien werden mit Sicherheit die adjuvante Therapie beeinflussen. Mit Spannung erwartet werden insbesondere die Resultate der laufenden Studien, welche die Wirkung von FOLFIRINOX und Gemcitabin/nab-Paclitaxel gegenüber der konventionellen Therapie mit Gemcitabin alleine untersuchen.

Bei den neuen Kombinationstherapien in der palliativen Chemotherapie stellt sich die Frage nach der besten Reihenfolge. Da Kombinationstherapien mehr Nebenwirkungen verursachen als die Monotherapie mit Gemcitabin (insbesondere Übelkeit, Müdigkeit und Haarausfall), bleibt sowohl die Auswahl der geeigneten Therapie als auch die Abfolge mehrerer möglicher Chemotherapien eine Herausforderung des behandelnden Onkologen, welche nur in intensiver Diskussion mit dem Patienten unter Berücksichtigung seiner Prioritäten angenommen werden kann. Ist einer nebenwirkungsarmen Therapie der Vorzug zu geben, da der Patient dadurch noch seiner beruflichen Tätigkeit nachgehen kann, oder ist die Maximierung der Lebenszeit das primäre Ziel (vgl. Abbildung 1)?

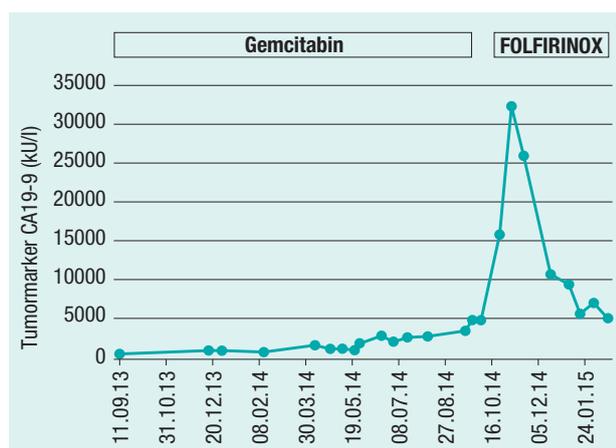


Abbildung 1: 60-jährige Patientin mit metastasiertem Pankreaskarzinom. Die palliative Erstlinientherapie mit Gemcitabin 1000mg/m² wöchentlich wurde problemlos vertragen, und konnte die Tumordregredienz fast ein Jahr lang verzögern. Die Patientin konnte in dieser Zeit ihre Berufstätigkeit normal ausüben. Wechsel auf Zweitlinientherapie mit FOLFIRINOX nach Therapieversagen unter Gemcitabin. Es zeigt sich wiederum ein Ansprechen des Tumorleidens, eine Berufstätigkeit ist aber nicht mehr möglich.

Nachdem die Wirkung neuer Substanzen, vor allem Tyrosinkinase-Inhibitoren und anti-angiogene Moleküle, in der Behandlung des Pankreaskarzinoms enttäuschend waren, zeichnet sich nun bei mehreren Molekülen ab, dass diese beim Pankreaskarzinom wirksam sein könnten. Als zertifiziertes Phase I-Forschungszentrum plant die Universitätsklinik für Medizinische Onkologie 2015 an Studien mit neuartigen Molekülen, die molekulare (z.B. MET) und zelluläre (z.B. Mikrotubuli) Ziele haben, teilzunehmen.

Strahlentherapie

Der Stellenwert der Strahlentherapie in der adjuvanten Behandlung des Pankreaskarzinoms ist immer noch unklar. Zwar deuten grössere Studien darauf hin, dass Patienten nach Resektion im Allgemeinen nicht von einer kombinierten Radio-Chemotherapie profitieren. Andererseits zeigt sich bei einer Subgruppe von Patienten, dass deren Tumor eher lokal fortschreitet und nicht in erster Linie Fernmetastasen bildet. Dieses Verhalten scheint mit gewissen molekularen Eigenschaften des Tumors in Zusammenhang zu stehen (SMAD4-Expression). Ausgewählte Patienten könnten somit von einer zusätzlichen lokalen Radiochemotherapie profitieren (vgl. Abbildung 2, Seite 11).

Zudem ergeben sich durch die Weiterentwicklung der strahlentherapeutischen Techniken neue Therapie-Optionen in der Rezidiv- und Palliativ-Situation beim Pankreaskarzinom. Eine solche ist die «Stereotactic Body Radiation Therapy» (SBRT). Hierbei wird eine hohe Strahlendosis auf ein exakt definiertes extrakranielles Zielvolumen, unter maximaler Schonung des umliegenden gesunden Gewebes, in 1 bis 5 Fraktionen appliziert. Seit Mai 2014 ist in der Universitätsklinik für Radio-Onkologie die CyberKnife®-Technologie in Betrieb. Sie besteht aus einem robotergesteuerten Linearbeschleuniger mit integriertem Bildführungs- und Tumortrackingsystem. Es ist das einzige robotergesteuerte radiochirurgische System für die Bestrahlung von Tumoren an beliebigen Stellen des Körpers. Das Zusammenspiel dieser Technologien ermöglicht eine Bestrahlung aus über 1000 verschiedenen Winkeln. Dadurch können auch Läsionen in sehr sensiblen Körperbereichen, wie eben Pankreastumore, unter maximaler Schonung des umliegenden gesunden Gewebes mit grösserer Sicherheit bestrahlt werden.



Abbildung 2: 74-jähriger Patient mit inoperablem Pankreas-Korpuskarzinom zwei (links) und zwölf (rechts) Monate nach Abschluss einer palliativen Radiochemotherapie mit Gemcitabine 40 mg/m² zweimal wöchentlich konkomittierend mit einer Be-



strahlung mit 52.2 Gy. Trotz therapiefreiem Intervall von einem Jahr zeigt sich nur eine geringe Größenprogredienz. Der Patient hat jetzt eine systemische Chemotherapie mit Gemcitabin begonnen.

(Fortsetzung von Seite 8)

ration und Schnellschnittanalyse. Im Zweifelsfall oder beim kleinsten Verdacht auf Malignität muss jedoch eine klassische Resektion wie die partielle Duodeno-Pankreatektomie oder Linksresektion mit Lymphknotendissektion erfolgen.

Die Kombination von adäquater Bildgebung, interventioneller Diagnostik und die Kenntnis über das biologische Verhalten der einzelnen Subtypen innerhalb der zystischen Pankreasläsionen führt zu sinnvollen Behandlungsstrategien. Der Schlüssel zum erfolgreichen Management von Pankreasläsionen ist letztendlich eine sorgfältige Risikoabschätzung zwischen abwartender Beobachtung und operativ-invasivem Vorgehen mit assoziierter Morbidität. Die

angemessene Beurteilung entsteht im multidisziplinären Therapie-Ansatz zwischen Viszeralchirurgie, Radiologie, Gastroenterologie sowie den Grundversorgern.

Referenzen

- Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*. May–Jun 2012; 12(3): 183–197.
- Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D et al. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1218–1226.
- Multidisciplinary diagnostic and therapeutic approaches to pancreatic cystic lesions. Clores MJ1, Thosani A1, Buscaglia JM1. *J Multidiscip Health*. 2014 Feb 3; 7: 81–91.
- Fasanella KE, McGrath K. Cystic lesions and intraductal neoplasms of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009; 23(1): 35–48

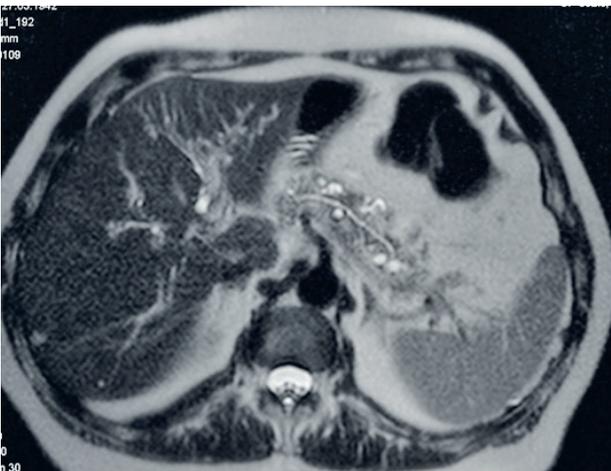


Abbildung 3: Die Bilder zeigen einen typischen Befund im MRI und im Endo-Ultraschall einer Seitenast IPMN