

*Priv. Doz. Dr. med. Helmut Oettle, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie Universitätsklinikum Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin*

18. November 2003

---

## Kontinuierliche Entwicklung in kleinen Schritten

### *ASCO 2003 Pankreaskarzinom*

**Es gibt heute keinen Grund mehr in therapeutischer Untätigkeit zu verharren. Fast jeder Patient mit einem Pankreaskarzinom - auch im fortgeschrittenen Stadium - profitiert von einer interdisziplinären Behandlung unter Einschluss der Chemotherapie, dies wurde anlässlich der Diskussion von drei großen Phase-III-Studien im Rahmen des ASCO Annual Meeting 2003 in Chicago klargestellt. Auch wenn die großen Durchbrüche ausblieben, so zeigt sich doch eine kontinuierliche Weiterentwicklung. So konnte eindeutig belegt werden, dass in der Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms ein Paradigmenwechsel stattgefunden hat, der insbesondere durch die Einbeziehung des Nukleosidanalogs Gemcitabin (Gemzar®) in das Behandlungsschema gefördert wurde. Überlebenszeiten von median 6 bis 9 Monaten und Einjahresüberleben von bis zu einem Drittel der Patienten sind die Erfolge, die durch Chemotherapiekonzepte erzielt werden konnten. Darüber hinaus wird der Verlauf günstig beeinflusst, die Lebensqualität gesteigert und die tumorbedingten Beschwerden werden gelindert. Demgegenüber steht eine mittlere Überlebenszeit von 3 Monaten und einer Einjahresüberlebenszeit von unter 2% bei unbehandelten Patienten. Diese Zeit ist dann zudem gekennzeichnet durch ständig zunehmenden Gewichtsverlust und Schmerzen, die auch mit der stärksten Medikation schwer beherrschbar sind.**

### **Therapeutischer Nihilismus nicht gerechtfertigt**

Umso mehr sei es unverstänlich, betonten verschiedene Experten anlässlich des weltweit größten Krebskongresses, dass immer noch nur bei höchstens der Hälfte der Patienten mit einem Pankreaskarzinom eine spezifische, individuell abgestimmte Therapie verabreicht wird. Eine Untersuchung der Arbeitsgruppe von Granick et al. (ASCO-Abstract 1493) zeigt, dass 40% der Patienten mit einem Bauchspeicheldrüsenkrebs im fortgeschrittenen und metastasierten Stadium keinerlei Behandlung erfahren. Ähnlich wenig adäquate Behandlung erhalten nach Schätzungen auch die jährlich etwa 12.000 deutschen Patienten, bei denen ein Pankreaskarzinom neu diagnostiziert wird.

### **Frühe Diagnosestellung gefordert**

Deutlich herausgearbeitet wurde auch auf dem diesjährigen ASCO, dass eine frühere Diagnose wünschenswert ist, denn nur im Frühstadium kann durch eine vollständige Tumorresektion Heilung dieser ausgesprochen aggressiven Krebsart erreicht werden. Aber an diesem Punkt beginnen gerade die Schwierigkeiten, denn eine Frühdiagnose ist nur selten möglich, da das

Pankreaskarzinom meist keine Frühsymptome verursacht und der Tumor lange Zeit unbemerkt wächst. Das liegt daran, dass die länglich geformte Bauchspeicheldrüse etwas versteckt hinter dem Magen und mit ihrem Kopf in der C-förmigen Biegung des Zwölffingerdarms liegt. Ein wachsender Tumor stößt nicht auf Widerstand und verursacht demzufolge keine Beschwerden. Gürtelförmige Schmerzen im Oberbauch sind meist Zeichen einer schon ausgedehnten Erkrankung, ebenso allgemeine Krankheitszeichen wie Appetit- und Gewichtsverlust. Trotzdem muss angemerkt werden, dass auch die Diagnostik des Pankreas in den letzten Jahren maßgebliche Fortschritte erfahren hat. Die dominierenden bildgebenden Verfahren sind die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT). Gleichwertig zu radiologischen Diagnostik werden endoskopische Methoden insbesondere der endoskopische Ultraschall sowie die endoskopische retrograde Cholanangiographie (ERC) zur Diagnosesicherung eingesetzt.

### **Therapieansätze im fortgeschrittenen Stadium im Mittelpunkt**

Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Operationstechnik spielen momentan kaum kurative sondern überwiegend palliative Behandlungsansätze für das fortgeschrittene und metastasierte Stadium des Pankreaskarzinoms eine Rolle. Von den insgesamt 72 präsentierten Beiträgen zum Thema Pankreaskarzinom, befasste sich daher die Mehrzahl damit, wie sich durch eine interdisziplinäre Behandlung (Chirurgie – wenn möglich –, Bestrahlung und Chemotherapie) noch Remissionen und verlängerte Überlebenszeiten erreichen lassen. Obwohl die Erfolge der Strahlentherapie in verschiedenen Konzepten überprüft wurden, lässt sich der Stellenwert immer noch kontrovers diskutieren und wird wohl erst in den nächsten Jahren eine Klärung erfahren. Im chemotherapeutischen Bereich wurden ebenfalls verschiedene Kombinationen und Substanzen einer Prüfung unterzogen. Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass die so genannten Biologicals sich bisher als nicht erfolgreich erwiesen haben. Als interessant kann die Kombination von Gemcitabin mit dem Antikörper Bevacizumab in einer Phase-II-Studie der Arbeitsgruppe um Kindler et al. von der Chicagoer Universität eingestuft werden. Bei den 21 Patienten mit einem Pankreaskarzinom im Stadium IV konnte eine mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung von 5,5 Monaten sowie ein Ein-Jahres-Überleben von ca. 50 Prozent erzielt werden (ASCO-Abstract 1037). Von mindestens ebenso großem Interesse ist die vorgestellte Untersuchung von Icli et al. (ASCO-Abstract 1149), in deren Rahmen die zusätzliche Gabe eines niedermolekularen Heparins zur Therapie aus Cisplatin und Gemcitabin eine signifikante Verbesserung der Responderate und ein verlängertes Überleben bewirkte. Beide Ansätze sollten in Phase-III-Studien weiter untersucht werden. Unsere Studiengruppe erarbeitet zur Zeit ein entsprechendes Studienkonzept.

### **Nicht alle Kombinationen überzeugen**

Drei Phase-III-Studien wurden vorgestellt, die Gemcitabin in Kombination- oder Monotherapie als Standardsubstanz einsetzten. Die Münchner Arbeitsgruppe von Dr. Heinemann (ASCO-Abstract 1003) zeigte, dass eine Cisplatin/Gemcitabin-Kombination gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabin die Zeit zum Progress signifikant verlängert, ein tendenziell längeres Überleben konnte jedoch nicht signifikant bestätigt werden. Im Rahmen der Phase-III-Studie von Rocha-Lima et al. konnte kein Benefit für die Patienten durch Hinzunahme einer zweiten Substanz erzielt werden (ASCO-Abstract 1005). Durch die Hinzunahme von Irinotecan konnte kein Benefit für die Patienten erzielt werden. Zwar wurden die ersten Daten der Interimsanalyse des Gemox-Schemas (Gemcitabin + Oxaliplatin) präsentiert (Louvret et al., ASCO-Abstract 1004), die eine mögliche Überlegenheit über eine Monotherapie mit Gemcitabin in Aussicht stellen. Jedoch

zeichnete sich kein Vorteil gegenüber einer Gemcitabin/Cisplatin-Kombination ab.

### **Adjuvante Therapiekonzepte fehlten**

Bemängelt wurde jedoch vielfach, dass keine klaren Daten zur adjuvanten Situation vorlagen. Dementsprechend dringend werden die Daten der deutschen Studiengruppe benötigt. Unter Federführung der Charité Campus Virchow-Klinikum, wurde eine offene randomisierte Phase-III-Studie aktiviert in der bereits dreiviertel der insgesamt 360 Patienten aufgenommen wurden. Bei diesen Patienten mit einem R0-/R1-resezierten Pankreaskarzinom wird das rezidivfreie Intervall unter Behandlung mit Gemcitabin gegen einen Kontrollarm geprüft. Sekundäre Studienziele sind der Vergleich des medianen Überlebens, die Beurteilung der Toxizität im Behandlungsarm und der Vergleich der Lebensqualität in beiden Studienarmen.

#### **Gemcitabin – Basis für zukünftige Konzepte**

Vom diesjährigen ASCO kann, trotz dieser fehlenden Daten zur adjuvanten Therapie, insgesamt eine positive Bilanz gezogen werden. Die vorliegenden Studien streichen deutlich den Stellenwert einer Chemotherapie heraus, die Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zukünftig nicht vorenthalten werden darf. Mit Gemcitabin in der Monotherapie besteht eine therapeutische Option, die auf Grund der konsistenten Datenlage in allen großen präsentierten Studien (medianes Überleben 6,2 Monate sowie Ein-Jahres-Überleben von bis zu 25%) gut geeignet für Patienten mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom ist. Diese Tatsache wurde ebenfalls durch eine Metaanalyse aus 29 randomisierten Studien mit 3.458 Patienten nachhaltig unterstrichen (Fung et al., ASCO-Abstract 1155). Diese umfassende Betrachtung machte deutlich, dass eine primäre Best Supportive Care oder auch die alleinige Behandlung mit 5-FU nicht mehr dem modernen Stand der Therapie des Pankreaskarzinoms entsprechen. Auf Grund der Überlebensvorteile sollte Gemcitabin als Basis für die Weiterentwicklung der Behandlung beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom betrachtet werden. Hier bleibt abzuwarten ob die jetzt kurz vor dem Abschluß stehende deutsch-österreichische Studie unserer Studiengruppe, mit über 490 Patienten in der Gemcitabin gegen Gemcitabin, Folinsäure und 24 Stundeninfusion 5-FU geprüft wird einen erstmaligen Überlebensvorteil für eine Kombinationstherapie zeigt. Ein Behandlungsfortschritt wird sich aber nur dann abzeichnen, wenn Patienten innerhalb von klinischen Studien zukünftig weiter behandelt werden. 0