DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 31, S. 41; Ausgabe 06 / 1997

Therapie des Pankreaskarzinoms

Zusammenfassung: Eine kurative Therapie des Pankreaskarzinoms ist nur in frühen Stadien durch chirurgische Verfahren möglich, wobei die sorgfältige präoperative Diagnostik für eine mögliche R0-Resektion sprechen sollte. Nach potentiell kurativem Ansatz sollte eine adjuvante Radiochemoinerapie innerhalb kontrollierter Studien durchgeführt werden. Auf die palliative Chemotherapie spricht der Tumor meistens nur wenig an. Häufig werden jedoch die den Patienten stark belastenden Begleitsymptome günstig beeinflußt. Außerhalb von Studien sollte als Monotherapie 5-Fluorouracil oder Gemcitabin eingesetzt werden. Multimodale Therapieformen werden zur Zeit in klinischen Studien geprüft. Hilfreich sind die klassischen supportiven Therapiemaßnahmen, insbesondere die Schmerztherapie nach dem WHO-Schema sowie die operative bzw. endoskopische Behebung der biliären bzw. intestinalen Passagestörung.

Das Pankreaskarzinom ist nach Lungen-, Mamma-, Kolon- und Prostatakarzinom die fünfthäufigste Todesursache bei malignen Erkrankungen in der westlichen Welt. Es ist damit verantwortlich für 5% aller tumorbedingten Todesfälle. Während der letzten vier Jahrzehnte hat sich die lnzidenz verdoppelt und beträgt jetzt 9/100000 für Männer und 5,7/100000 für Frauen mit einem Altersgipfel zwischen dem 65. und 79. Lebensjahr (51). Zirka 95% der malignen Neoplasien des Pankreas entstammen dem exokrinen Anteil und sind histologisch den Adenokarzinomen zuzuordnen; weniger häufig finden sich neuroendokrine Tumore, die aus den Langerhansschen Inseln entstehen. Primäre nichtepitheliale Tumore des Pankreas, wie Sarkome oder Lymphome, sind Raritäten. Der überwiegende Teil der Karzinome findet sich im Caput (65-70%); nur 20% sind im Corpus und 5 bis 10% in der Cauda lokalisiert. Bei 70% der T1-Karzinome (2 cm Durchmesser) finden sich bereits Zeichen der lokalen Invasion und Lymphknotenmetastasierung (1). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt bei ca. 40% der Patienten schon eine Fernmetastasierung und bei 35% eine Peritonealkarzinose vor. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei Patienten mit Pankreaskarzinom liegt zwischen 1 und 4%. Die Diagnose wird wegen des Fehlens charakteristischer Symptome häufig spät gestellt. Allerdings besteht bei 50% der ikterischen Patienten ein noch nicht weit fortgeschrittenes Stadium, da kleine Karzinome des Pankreaskopfs den Gallengang obstruieren können. Bei nichtikterischen Patienten führen unspezifische Beschwerden, wie Schmerzen im Oberbauch oder Rücken, Gewichtsverlust, Übelkeit und Erbrechen sowie erhöhte Thromboseneigung zur (späten) Diagnose. Neben den Standardverfahren Sonographie, Computertomographie und endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (bei der gleichzeitig Pankreassekret zum Nachweis der k-ras-Mutation gewonnen werden kann [2]), werden Endosonographie (ggf. kombiniert mit Feinnadel-Biopsie) und Magnetresonanztomographie als bildgebende Verfahren eingesetzt. Das Angio-CT oder die Angiographie dienen der Abklärung der Resezierbarkeit (Tab. 1). Die Diagnose

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Pankreaskarzinom wird meist zytologisch anhand des durch Feinnadelpunktion gewonnenen Materials gestellt. Nach der Diagnosestellung ergeben sich verschiedene, an die Stadien adaptierte Therapiestrategien: 1. Chirurgische Verfahren mit kurativer und palliativer Intention, 2. adjuvante Therapie, 3. palliative Therapie und 4. symptomatische Therapieverfahren („best supportive care“).
Chirurgische Verfahren mit kurativer und palliativer Intention: Nach sorgfältiger Selektion mittels bildgebender Verfahren können nur etwa 25% der Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas potentiell kurativ operiert werden. Fernmetastasen und Gefäßinfiltration (insbesondere A. mesenterica superior und Truncus coeliacus) sind Kontraindikationen. Die Letalität der partiellen Duodenopankreatektomie (Whipplesche Operation) liegt unter 5%. Die 5-Jahres-Überlebensrate der operierten Patienten liegt in einigen Studien zwischen 17 und 37%, in der klinischen Praxis jedoch deutlich niedriger (4-7). Bei mikroskopischem oder makroskopischem Nachweis von verbliebenen Tumorzellen (R1- bzw. R2-Resektion) unterscheiden sich die medianen Uberlebenszeiten nicht von den palliativen Radiochemotherapien ohne Operation.

Als palliatives chirurgisches Verfahren bei einer tumorbedingten Magenausgangsstenose ist – in Abhängigkeit vom Gesamtzustand des Patienten – eine Gastroenterostomie indiziert. Zur Behandlung einer duodenalen Obstruktion werden gastrojejunale Bypassverfahren (auch prophylaktisch bei Erstlaparotomie) und neuerdings auch die palliative Tumorresektion mit bemerkenswertem Erfolg und niedriger Komplikationsrate angewandt. Bei mechanischer Obstruktion des Ductus choledochus mit Cholestase wird transpapillär oder perkutan drainiert oder operiert (Choledocho-Jejunostomie bzw. Cholezysto-Jejunostomie). Die endoskopische oder perkutane Drainageeinlage hat bei vergleichbarer Erfolgsrate (um 90%) gegenüber den chirurgischen Verfahren eine deutlich niedrigere Frühkomplikationsrate, allerdings vermehrt Spätkomplikationen (8-11).

Adjuvante und neoadjuvante Therapie: Die mittlere Überlebenszeit nach R0-Resektion beträgt 12 bis 18 Monate. Eine postoperative (adjuvante) oder perioperative (neoadjuvante) Chemo- oder Strahlentherapie allein führt nicht zu einer Änderung der Langzeitprognose. In einer randomisierten Studie konnte mit einem multimodalen Konzept (Operation, perkutane Radiatio und 5-Fluorouracil) ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden (Tab. 2). In einer unkontrollierten Folgestudie wurden diese Ergebnisse bestätigt. Eine weitere randomisierte Studie konnte lediglich einen Trend zu längerer Überlebenszeit in der Therapiegruppe (13 vs. 8 Monate) aufzeigen, ohne daß (bei 90 Patienten) eine Signifikanz erreicht wurde. Allerdings konnte die Rate lokaler Rezidive signifikant gesenkt werden (27 vs. 56,4%). Multimodale neoadjuvante Therapiekonzepte mit präoperativer Radiochemotherapie und intraoperativer Radiatio (IOR) sind zur Zeit Gegenstand klinischer Studien.

Palliative Therapie: *Palliative Chemotherapie:* Die meisten Studien mit chemotherapeutischen Einzelsubstanzen oder Kombinationen ergaben nur eine geringe Verlängerung der Überlebenszeit und kaum eine Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit fortgeschrittenen Pankreaskarzinom (17). Anfängliche Ansprechraten bis zu 30% bei Pilotstudien mit neuen Substanzen konnten in Folgestudien nicht bestätigt werden (Tab. 3). Die meisten Erfahrungen wurden bislang mit dem Thymidylat-Synthetase(TS)-Hemmer 5-Fluorouracil (5-FU) gesammelt, wobei in den siebziger Jahren Ansprechraten von 28% veröffentlicht wurden. In den achtziger Jahren zeigten mehrere 5-FU-haltige Therapieschemata einen signifikanten Überlebensvorteil der Patienten gegenüber einer rein

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

supportiven Therapie (18, 19). Die zur Zeit gängigsten Dosierungen betragen 1000 mg/m_2/d fünf Tage lang als kontinuierliche Infusion oder 400 bis 500 mg/m_2/d als Bolus fünf Tage lang. Bessere Perspektiven ergeben sich möglicherweise aus der Kombination von 5-FU, Folinsäure und Interferon alpha. In einer Phase-ll-Studie mit 60 Patienten resultierte aus der wöchentlichen Kombinationsbehandlung mit 5-FU (500 mg/m_2), Folinsäure (500 mg/m_2) und 6 Mio. Einheiten Interferon alpha ein partielles Ansprechen bzw. eine „minor response" bei 16 Patienten und ein stabiler Verlauf bei 28 Patienten. Eine Tumorprogression fand sich lediglich bei 13 Patienten. Eine vollständige Suppression der zuvor bestehenden Tumorschmerzen wurde bei 22 von 36 Patienten erzielt. Das mediane Überleben betrug in dieser Studie 45 Wochen; die Nebenwirkungen waren mit Ausnahme von Fieber (meist WHO Grad 2) selten und gewöhnlich gut tolerabel. Nur zwei Patienten mußten wegen Nebenwirkungen (Asthma bronchiale, Angina pectoris) von der Weiterbehandlung ausgeschlossen werden (20). Ein weiterer hochpotenter TS-lnhibitor (Tomudex) führte in einer kürzlich veröffentlichten Studie zu der enttäuschenden Ansprechrate von nur 5% (52).

Neuere Untersuchungen wurden mit semisynthetischen Taxanen, wie Docetaxel oder Paclitaxel, durchgeführt, von denen eine signifikante Aktivität bei menschlichen Pankreaskarzinom-Zellinien bekannt ist. Für Paclitaxel ließ sich eine Ansprechrate von 13% ermitteln, obwohl die Dosierung mit 250 mg/m_2 (unter G-CSF) relativ hoch gewählt war (22). In einer Phase-ll-Studie an 26 nicht vorbehandelten Patienten, von denen nur 17 auswertbar waren, wurde für Docetaxel ein partielles Ansprechen bei nur fünf Patienten beobachtet, das im Mittel über drei Monate anhielt (24-27). Moderne Analoge des Topoisomerase-l-lnhibitors Camptothecin wurden bei einer begrenzten Zahl von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom eingesetzt, wobei sich die Substanz Topotecan bei täglicher Gabe über fünf Tage als ineffektiv erwies. lrinotecan (CPT-11) wurde in einer Studie der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) in einer Dosierung von 350 mg/m_2 in dreiwöchentlichem Abstand intravenös über 30 Minuten bei 34 Patienten verabreicht; auch hier konnte nur bei drei Patienten ein partielles Ansprechen beobachtet werden (53).

Gemcitabin ist ein Desoxycytidin-Analog mit strukturellen Ähnlichkeiten zu Cytarabin, das sich jedoch in präklinischen Untersuchungen bei soliden Tumoren als aktiver erwies. In einer ersten multizentrischen Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom wurde nur bei fünf Patienten ein objektives Ansprechen beobachtet (Tab. 4); allerdings fanden die Autoren – auch wenn die Therapie nicht ansprach – häufig eine subjektive Besserung der Symptome (40). In weiteren klinischen Studien (41-43) wurde der günstige Einfluß auf krankheitsbedingte Symptome, wie Schmerzen, Gewichtsabnahme und körperliches Erscheinungsbild, auch im Vergleich zu 5-FU bestätigt und als „clinical benefit" bezeichnet (vgl. AMB 1996, **30**, 69). Die Hauptnebenwirkungen der Therapie sind Grippe-ähnliche Symptome, die durch Paracetamol meist gut beherrscht werden können. Weiterhin finden sich gelegentlich milde Myelosuppression, Effloreszenzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Bei 15% der Patienten können sich höhergradige Nebenwirkungen (WHO Grad 3 und 4), insbesondere Myelosuppression, einstellen. Gemcitabin ist in Deutschland zur Chemotherapie des Pankreaskarzinoms zugelassen und in den USA als Mittel der ersten Wahl akzeptiert; das mittlere Überleben der Patienten wird jedoch nicht beeinflußt (54).

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Palliative Radiotherapie: Die alleinige Radiotherapie (einschließlich IORT) hat zwar einen günstigen Effekt auf das lokale Tumorwachstum, nicht jedoch auf das Gesamtüberleben der Patienten. Allerdings besteht eine Indikation zur Strahlentherapie bei tumorbedingten Schmerzen und Skelettmetastasen; die Ansprechrate beträgt 60%, und es ist mit entsprechenden Komplikationen zu rechnen (44, 45).

Palliative Radio-Chemotherapie: Palliative Radio-Chemotherapien wurden in sechs kontrollierten Studien im Vergleich zur Mono-Chemotherapie bzw. -Strahlentherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem, lokal begrenztem Pankreaskarzinom geprüft. Lediglich zwei Studien zeigten einen signifikanten Vorteil für die kombinierte Therapie (Tab. 3). Beim Vergleich einer Chemotherapie-Kombination (5-FU, Streptozotocin, Mitomycin C) plus Radiatio mit Chemotherapie allein wurde eine signifikant längere Überlebenszeit (10,5 vs. 8 Monate) erzielt. Die zweite Studie konnte im Vergleich zur Radiotherapie allein eine Verlängerung der Überlebenszeit von 5,8 auf 10 Monate erreichen. Die Lebensqualität wurde in beiden Studien nicht erfaßt (32, 34, 46). In Stadien mit Metastasen werden kombinierte Strahlen-/Chemotherapien nicht eingesetzt.

Supportive Therapie: Endoskopisch oder perkutan gelegte biliäre Drainagen sind oft erfolgreich bei tumorbedingter Stenose des Ductus hepatocholedochus und pankreaticus, ohne daß damit die häufig im Vordergrund stehenden Schmerzen immer günstig beeinflußt werden. Eine notwendige Schmerztherapie sollte nach dem WHO-Stufenschema zur medikamentösen Behandlung des Tumorschmerzes erfolgen (47). Dabei besteht der erste Schritt in der Gabe nicht opiathaltiger Medikamente sowie in der Prüfung einer palliativen Therapie. Sollte diese Therapie nicht erfolgreich sein, werden schwache (ggf. später stärkere) Opiate mit nicht opiathaltigen Schmerzmitteln kombiniert und nach einem festen Zeitschema verabreicht. Bei therapierefraktären Schmerzen ist die Indikation zur perkutanen oder operativen Blockade des Plexus coeliacus zu erwägen. Eine Metaanalyse von 24 Studien (davon nur eine prospektiv, zwei kontrolliert und randomisiert) ergab, daß bei Karzinompatienten (davon 63% mit Pankreaskarzinom) eine längerfristige und vollständige Schmerzfreiheit in ca. 70 bis 90% erreicht werden kann (48). Zur Behandlung der Malnutrition und der oft erheblichen Gewichtsabnahme ist – neben einer operativen Wiederherstellung der Passage bei gastrointestinalen Stenosen im Tumorbereich – die Ernährung mit hochkalorischer Diät notwendig. Positive Effekte auf das Eßverhalten und das Gewicht konnten durch Megestrolazetat erreicht werden (1, 49, 50). Die häufigen depressiven Verstimmungen bei Patienten mit Pankreaskarzinom können weitere Behandlungen (z.B. medikamentös) erfordern.

Literatur

1. Brennan, M.F., et al.: in DeVita Jr., V.T., et al. (Hrsg.): Cancer Principles – Practice of Oncology, 5. Auflage, J.B. Lippincott Co., Philadelphia 1997, S. 849.
2. Daus, H., et al.: Dtsch. Med. Wschr. 1995, **120**, 821.
3. Moossa, A.R., und Gamagami, R.A.: Surg. Clin. North Am. 1995, **75**, 871.
4. Pitt, H.A.: Surg. Clin. North Am. 1995, **75**, 891.
5. McGrath, P.C., et al.: Semin. Oncol. 1996, **23**, 200.
6. Cameron, J.L.: Surg. Clin. North Am. 1995, **75**, 939.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

7. Cameron, J.L., et al.: Am. J. Surg. 1991, **161**, 120.
8. Watanapa, P., und Williamson, R.C.N.: Brit. J. Surg. 1992, **79**, 8.
9. Lillemoe, K.D., et al.: Ann. Surg. 1996, **223**, 718.
10. Lillemoe, K.D., und Pitt, H.A.: Cancer 1996, **78**, 605.
11. Lillemoe, K.D., und Barnes, S.A.: Surg. Clin. North Am. 1995, **75**, 953.
12. Bakkevold, K.E., et al.: Eur. J. Cancer 1993, **29a**, 698.
13. Gansauge, F., et al.: Chirurg 1996, **67**, 362.
14. Zerbi, A., et al.: Cancer 1994, **73**, 2930.
15. Kaiser, M.H., und Ellenberg, S.S.: Arch. Surg 1985, **120**, 899.
16. Gastrointestinal Tumor Study Group: Cancer 1987, **59**, 2006.
17. Ahlgren, J.D.: Cancer 1996, **78**, 654.
18. Mallison, C.N. et al.: Brit. Med. J. 1980, **281**, 1589.
19. Cullinan, S., et al.: Cancer 1990, **65**, 2207.
20. Bernhard, H., et al.: Brit. J. Cancer 1995, **71**, 102.
21. Bakkevold, K.E., et al.: Brit. J. Surg. 1990, **77**, 725.
22. Keating, J.J., et al.: Brit. J. Surg. 1989, **60**, 789.
23. Brown, T., et al.: Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1993, **12**, 200.
24. Rougier, P., et al.: Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1993, **13**, 587.
25. Fumoleau, P., et al.: Bull. Cancer Paris 1995, **82**, 629.
26. Kaye, S.B.: Semin. Oncol. 1995, **22**, 30.
27. Cortes, J.E., und Pazdu, R.: J. Clin. Oncol. 1995, **13**, 2643.
28. Kelsen D., et al.: Cancer 1991, **68**, 965.
29. Friedmann, M.A., et al.: Prov. Am. Assoc. Cancer Res. und Am. Soc. Clin. Oncol. 1981, **22**, 973.
30. Scheithauer, W., et al.: Cancer 1992, **70**, 1864.
31. Gansauge, F., et al.: Med. Klin. 1995, **90**, 501.
32. Gastrointestinal Tumor Study Group: J. Natl. Cancer lnst. 1988, **80**, 751.
33. Klaassen, D.J., et al.: J. Clin. Oncol. 1985, **3**, 373.
34. Moertel, C.G., et al.: Cancer 1981, **48**, 1705.
35. Peters, G.J., und Plunkett, W.: Semin. Oncol. 1995, **22** Suppl. 11, 1.
36. Braakhuis, B.J.M., et al.: Semin. Oncol. 1995, **22** Suppl. 11, 42.
37. Csoka, K., et al.: Semin. Oncol. 1995, **22** Suppl. 11, 47.
38. Plunkett, W., et al.: Semin. Oncol. 1995, **22** Suppl. 11, 3.
39. Peters, H.D., et al.: Onkologie 1995, **18**, 367.
40. Casper, E.S., et al.: Invest. New Drugs 1994, **12**, 29.
41. Carmichael, J., et al.: Brit. J. Cancer 1996, **73**, 101.
42. Rothenberg, M.L, et al.: Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1995, **14**, 198.
43. Moore, M., et al.: Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1995, **14**, 199.
44. Kinsella, T.J., und Sindelar, W.F.: Cancer 1996, **78**, 598.
45. Thomas, P.R.: Semin. Oncol. 1996, **23**, 213.
46. Lionetto, R., et al.: Eur. J. Cancer 1995, **31a**, 882.
47. Caraceni, A., und Portenoy, R.K.: Cancer 1996, **78**, 639.
48. Eisenberg, E., et al.: Anesth. Analg. 1995, **80**, 290.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

49. Hentschel, E., und Meryn, S.: Wien. Klin. Wochenschr. 1994, **106**, 701.

50. Alter, C.L.: Semin. Oncol. 1996, **23**, 229.

51. Flanders, T.Y., und Foulkers, W.D.: J. Med. Genet. 1996, **33**, 889.

52. Pazdur, R., et al.: Invest. New Drugs 1996, **13**, 355.

53. Wagener, D.J., et al.: Ann. Oncol. 1995, **6**, 129.

54. Gelber, R.D.: Ann. Oncol. 1996, **7**, 335.

Tabelle 4
Gemcitabin zur palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms

Autor	Pat.	Design/Schema	Ergebnis
(40)	44 Pat. (chir. inkurabel, bidimensional meßbarer Tumor)	800 mg/m^2; bei Verträglichkeit Dosis eskaliert auf 1000, 1250 und 1500 mg/m^2 wöchentlich für 3 Wo., dann eine Woche Pause	5 Pat. Mit PR im Median 13 Mon., 14 Pat. mit "stable disease", Median 4 Monate
(41)	34 Patienten	800 mg/m^2 bei ersten 6 Pat., dann 1000 mg/m^2 wöchentlich für 3 Wo., dann eine Woche Pause	2 PR, 6 SD, medianes Überleben 6,3 Mon., Beserung des Schmerz-Scores bei 29% und Übelkeit bei 27% der betroffenen Pat.
(42)	63 Patienten, die auf eine Monotherapie mit 5-FU nicht angesprochen haben	1000 mg/m^2 wöchentlich für sieben Wochen, eine Woche Pause, dann wöchentlich für 3 Wo., dann eine Woche Pause	17/63 Pat. "clinical benefit" (CB), definiert aus den drei Komponenten Schmerz, Karnofsky-Index und Körpergewicht
(43)	126 Patienten	Gemcitabin (wie oben) vs. 5-FU	24% vs. 5% CB (s.o.), mediane Überlebenszeit 25 Wochen vs. 20 Wochen

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.