

Konservative Therapie des Pankreaskarzinoms

Prof. Dr. med. Roland M. SCHMID
Med. Klinik II, Klinikum rechts der Isar TUM

Das Pankreaskarzinom steht weiterhin an 4. Stelle der durch Krebserkrankungen bedingten Todesfälle. Die Inzidenz steigt in den westlichen Industrieländern an. Dieses liegt einerseits an der verbesserten Diagnostik und Therapie anderer Tumorerkrankungen des Magen- und Darmtraktes. Die Therapie ist primär chirurgisch. Resektable Tumoren werden operiert. Dieses betrifft in der Regel etwa 15% der Patienten. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach R0- und R1-Resektion liegt etwa bei 20%. Bemerkenswert ist, dass bei verschiedenen Kollektiven von kleinen Tumoren die 5-Jahres-Überlebensrate ebenso nur etwa 30% betrifft. Dieses spiegelt die frühe Metastasierung in angrenzende Lymphknoten und in das perineurale Gewebe wider. Damit wird deutlich, dass im Gegensatz zu anderen gastrointestinalen Tumoren Chirurgie allein in der Mehrzahl der Fälle kein kurativer Ansatz ist. Mit der ESPAC-1-Studie wurde erstmals der Wert einer adjuvanten Therapie nachgewiesen. In dieser sehr komplizierten Studie wird eine Überlegenheit von 5-FU (Mayo-Schema) nachgewiesen. Eine im ASCO 2005 vorgestellte Phase-III-Studie legt eine Überlegenheit von Gemcitabine versus Beobachtung nach Tumorresektion nahe. Bemerkenswert ist, dass neben den Patienten, die R0-reseziert wurden, auch Patienten nach R1-Resektion von der adjuvanten Therapie profitieren. Beide Studien lassen den Schluss zu, dass die adjuvante Therapie beim Pankreaskarzinom standardmäßig durchgeführt werden soll.

Neoadjuvante Konzepte haben den Vorteil der frühen systemischen Therapie und der besseren Compliance dieser Therapie. Es findet eine Perfusion vom intakten Tumor und seiner Umgebung vor Therapie statt. Man erwartet dadurch eine Steigerung der R0-Resektionsrate gegebenenfalls durch ein „Down-Staging“. Diese neoadjuvanten Therapieansätze wurden in verschiedenen Zentren erprobt, sind aber nur in Studien zu empfehlen, da der Vorteil dieses Verfahrens beim Pankreaskarzinom bislang nicht nachgewiesen werden konnte. Ein Down-Staging ist nur bei einem kleinen Teil der Patienten zu erwarten. Sicher findet bei diesem Verfahren eine Selektion der Patienten statt, da bei einem Teil der Patienten Leber- und Lungenmetastasen unter der neoadjuvanten Therapie auftreten.

Für die Mehrzahl der Patienten kommt ein resezierendes Verfahren nicht mehr in Frage. Diese Patienten werden primär mit Chemotherapie behandelt. Standardmedikament ist Gemcitabine wie von Buris 1997 eingeführt. Verschiedenste Kombinationen mit anderen Substanzen in multiplen Phase-II-Studien zeigten keine Überlegenheit gegenüber Gemcitabine allein. Erwähnenswert ist die Kombination Gemcitabine / Oxaliplatin (Gemox) mit einem vermehrten Ansprechen und verlängerter progressionsfreier Zeit, ohne dass das Überleben zwischen Gemcitabine und Gemox signifikant unterschiedlich war. Eine im ASCO 2006 vorgestellte Metaanalyse, in die vier verschiedene Phase-II-Studien eingespeist wurden, erbrachte eine Überlegenheit von Gemcitabine plus platinhaltiger Substanz versus Gemcitabine allein. Man kann daraus schließen, dass sich bei jungen Patienten eine Kombination von Gemcitabine mit Platin günstig auswirken kann. Bezüglich verschiedener Antikörpertherapien zeigte sich kein Benefit bei Patienten mit Pankreaskarzinom. Unter den Thyrosin-Kinase-Inhibitoren wurde Erlotinib plus Gemcitabine gegen Gemcitabine allein randomisiert. In diese Phase-III-Studie wurden 586 Patienten eingebracht. Ansprechrate, progressionsfreie Zeit und medianes Überleben war signifikant verlängert in der Therapiegruppe mit Erlotinib plus Gemcitabine. Der Vorteil liegt allerdings bei 15 Tagen. Stratifiziert man diese Überlebensdaten nach der Hauttoxizität, findet man, dass eine Hautreaktion mehr als Grad 2 wie sie häufig bei der Hemmung des EGF-Rezeptorsignalwegs

auftritt mit einem deutlich verlängertem medianen Überleben (10,5 Monate) und mit einer gesteigerten 1-Jahres-Überlebensrate (43%) assoziiert ist. Diese Daten zeigen, dass ein Teil der Patienten von der Kombination Erlotinib und Gemcitabine profitieren wird. Andere Thyrosin-Kinase-Hemmer zeigen in Phase-I- und Phase-II-Studien viel versprechende erste Ergebnisse. Endgültige Daten in Form von Phase-III-Studien liegen noch nicht vor.

Die neuen präklinischen und klinischen Untersuchungen zum Pankreaskarzinom zeigen, dass wahrscheinlich mehrere Signalwege gleichzeitig blockiert werden müssen. Durch die Kombination verschiedener Inhibitoren oder durch unselektive Thyrosin-Kinase-Inhibitoren. Wie für andere Tumoren werden für das Pankreaskarzinom die individualisierte Therapie und die Response-Evaluation des einzelnen Patienten in Zukunft von großer Bedeutung sein.