

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Medikamentöse Therapie des
Pankreaskarzinoms: Was gibt es
Neues?**

Kornek G, Scheithauer W

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2010; 8 (1), 7-12

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Medikamentöse Therapie des Pankreaskarzinoms: Was gibt es Neues?

G. Kornek, W. Scheithauer

Kurzfassung: Seit vielen Jahren stellt Gemcitabin die wichtigste Substanz in der Behandlung des Pankreaskarzinoms dar. Dieser Antimetabolit aus der Gruppe der Pyrimidinanaloga war > 10 Jahre als Monosubstanz die Standardtherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms. Im vergangenen Jahrzehnt wurden alle verfügbaren neuen Substanzen in Kombination mit Gemcitabin getestet, wobei jedoch die in Phase-II-Studien teilweise beobachteten vielversprechenden Daten in randomisierten Studien zumeist nicht bestätigt werden konnten. Neben der Kombination von Gemcitabin mit Platinen oder Capecitabin bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand konnte nur für die Kombination von Gemcitabin mit Erlotinib, einem Tyrosinkinasehemmer gegen den EGFR („epidermal growth factor receptor“) eine Überlegenheit demonstriert werden.

Die adjuvante Chemotherapie ist, basierend auf den Ergebnissen von ≥ 3 randomisierten Studien, als Standard anzusehen (Level 1a). Weiterhin

offen sind die Frage nach dem Stellenwert einer neoadjuvanten Chemotherapie sowie der einer adjuvanten Radiochemotherapie. Trotz zahlreicher negativer Studien ist es insgesamt in den vergangenen Jahren zu einer spürbaren Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten der ursprünglich fast ausnahmslos fatalen und weitgehend Chemotherapie-refraktären Malignomkrankung gekommen. Weiterhin gilt, dass möglichst alle Patienten im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden sollten.

Abstract: Pharmacological Treatment of Pancreatic Adenocarcinoma. What Is New? The antimetabolite gemcitabine is the backbone of chemotherapy in patients with pancreatic adenocarcinoma. In patients with metastatic disease, during the past decade all available chemotherapeutic and novel agents were tested in combination with gemcitabine. Unfortunately, only very few of some encouraging phase-II study results

could be confirmed in randomized phase-III trials. The most promising combinations are gemcitabine plus platinum compounds or plus capecitabine (in patients with adequate performance status). Gemcitabine in combination with erlotinib, a tyrosinkinase inhibitor directed against the EGFR (“epidermal growth factor receptor”), has also shown superiority compared to gemcitabine alone.

Based on the results of ≥ 3 randomized trials, adjuvant chemotherapy has become accepted as gold standard for all patients with pancreatic cancer who have undergone surgery (level 1a). The role of neoadjuvant chemotherapy chemoradiation remains controversial.

Despite numerous negative trials in this fatal and largely chemotherapy-resistant disease during the past, today there is a noticeable trend towards improved treatment options. There is general agreement that patients should be included in clinical trials whenever possible. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2010; 8 (1): 7–12.**

■ Palliative Chemotherapie

Das Ziel einer palliativen Therapie beim Pankreaskarzinom ist die Überlebensverlängerung, wobei die Verbesserung der Lebensqualität bzw. Linderung der tumorbedingten Symptome vordringlich ist [1]. Im Jahr 1996 konnten Glimelius et al. erstmals zeigen, dass eine palliative Chemotherapie (5-Fluorouracil- [5-FU-] Monotherapie) im Vergleich zu „Best Supportive Care“ hinsichtlich medianem Überleben signifikant überlegen ist (6 vs. 2,5 Monate) [2]. Aufgrund dieser Studie sowie mehrerer Metaanalysen und einiger randomisierter Phase-III-Studien sollte allen Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand (PS 0–2) eine palliative Chemotherapie angeboten werden (Level 1a) [3–6]. Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (PS ≥ 3) ist der Nutzen einer palliativen Chemotherapie fraglich [7].

Gemcitabin-Monotherapie

Seit der im Jahr 1997 erschienenen randomisierten Studie von Burris et al., in welcher ein signifikanter Überlebensvorteil (5,6 vs. 4,4 Monate), aber auch eine Verbesserung des klinischen Benefits hinsichtlich Schmerzen, Karnofsky Performance Status und Gewicht im Vergleich zu einer 5-FU-Monotherapie demonstriert werden konnte (24 vs. 5 %), gilt Gemcitabin als Goldstandard in der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms [1]. Üblicherweise wird

Gemcitabin in einer Dosierung von 1000 mg/m² Körperoberfläche (KOF)/Woche (als 30-Minuten-Infusion), in 3 von 4 Wochen verabreicht. In den vergangenen Jahren wurden jedoch zahlreiche unterschiedliche Dosierungen und Schemata untersucht (Tab. 1) [1, 8–12].

Gemcitabin-Kombinationstherapie

In einer 2007 publizierten Metaanalyse von Sultana et al., in welche insgesamt 113 randomisierte Studien mit insgesamt 9970 Patienten eingeschlossen wurden, fand sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Chemotherapie im Vergleich zu einer rein supportiven Therapie, aber auch ein – ebenfalls signifikanter – Benefit für Gemcitabin-Kombinationen im Vergleich zu einer Monotherapie (Hazard Ratio [HR] 0,91; 95 %-Konfidenzintervall [CI]: 0,85–0,97) [6]. In einer weiteren Metaanalyse von Heinemann et al. (15 randomisierte Studien mit 4465 Patienten) wurde ebenfalls ein signifikanter Überlebensvorteil für Gemcitabin in Kombination mit entweder einem Platin (HR 0,85; p = 0,01) oder einem Fluoropyrimidin (HR 0,90; p = 0,03) beschrieben [5]. Diese Ergebnisse werden von den Daten einer in Kürze erscheinenden Metaanalyse von Cunningham et al. untermauert [14]. Als Kombinationspartner für Gemcitabin bieten sich aufgrund der Datenlage Capecitabin [7, 11, 14, 15], Oxaliplatin [13, 16] sowie Cisplatin [17, 18] an.

Gemcitabin in Kombination mit „molecular targets“

Gemcitabin und Erlotinib

Moore et al. präsentierten im Jahr 2005 erstmals die Ergebnisse ihrer randomisierten Phase-III-Studie, in der sie die Kom-

Aus der Klinischen Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Gabriela Kornek, Klinische Abteilung für Onkologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: gabriela.kornek@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Dosierungen und Schemata von Gemcitabin

Autor	Infusionsdauer	Dosierung	Frequenz
Tempero et al., 2003 [8]	10 mg/m ² KOF/min.	1000 mg/m ² KOF	in 3 von 4 Wochen
Poplin et al., 2009 [9]	10 mg/m ² KOF/min.	1500 mg/m ² KOF	in 3 von 4 Wochen
Martin et al., 1996 [10]	30 min.	1000 mg/m ² KOF	in 3 von 4 Wochen
Scheithauer et al., 2003 [11]	30 min.	2200 mg/m ² KOF	alle 2 Wochen
Fossella et al., 1997 [12]	30 min.	1250 mg/m ² KOF	in 3 von 4 Wochen
Louvet et al., 2005 [13]	30 min.	1000 mg/m ² KOF	in 7 von 8 Wochen, danach in 3 von 4 Wochen

KOF: Körperoberfläche

bination von Gemcitabin (1000 mg/m² KOF über 30 Minuten, 1x/Woche in 7 von 8 Wochen, dann in 3 von 4 Wochen) mit dem Tyrosinkinasehemmer Erlotinib (100 mg/Tag) im Vergleich zu einer Gemcitabin-Monotherapie untersucht haben [19]. Die Kombination Gemcitabin und Erlotinib war der Monotherapie hinsichtlich Gesamtüberleben (6,37 vs. 5,91 Monate; $p = 0,025$) signifikant überlegen und führte zur Zulassung von Erlotinib in Kombination mit Gemcitabin durch die FDA und EMEA. Die Zulassung erfolgte mit der Einschränkung auf Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom, da in einer Subgruppenanalyse Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren keinen Überlebensbenefit hatten.

Die Tatsache, dass der Überlebensvorteil von etwas mehr als 2 Wochen zwar signifikant, aber klinisch nicht relevant ist, wird von vielen Kollegen kritisch diskutiert. Demgegenüber steht aber die Tatsache, dass durch die Kombination im Vergleich zur Monotherapie das Sterberisiko um 18 % (HR 0,82) reduziert und das Überleben um 22 % verbessert werden konnte (Zeitpunkt der Analyse: Nachdem 486 Patienten verstorben waren).

Analog zu anderen Studien konnte auch von Moore et al. ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der akneiformen Hautreaktion und dem Überleben gezeigt werden: Patienten, welche zumindest eine Grad-2-Hautreaktion aufwiesen, hatten ein Gesamtüberleben von 10,5 Monaten im Vergleich zu nur 5 Monaten bei Patienten ohne Akne ($p = 0,037$) [20].

Gemcitabin und Bevacizumab

Bislang liegen die Ergebnisse von 2 randomisierten Phase-III-Studien vor, die beide das primäre Studienziel – eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens – nicht erreichen konnten.

In einer Studie der Cancer and Leukemia Group B (CALGB) fand sich für die Kombination Gemcitabin plus Bevacizumab (10 mg/kg Körpergewicht [KG], alle 2 Wochen) im Vergleich zu einer Gemcitabin-Monotherapie keine Überlegenheit (medianes Überleben 5,8 Monate für Gemcitabin plus Bevacizumab versus 6,1 Monate für Gemcitabin) [21].

In der AVITA-Studie wurde Gemcitabin plus Erlotinib und Bevacizumab mit Gemcitabin plus Erlotinib und Placebo verglichen und erwies sich ebenfalls hinsichtlich Gesamtüberleben als nicht überlegen (6,0 für Gemcitabin plus Erlotinib versus 7,1 Monate für Gemcitabin plus Erlotinib und Bevacizumab; HR: 0,89) [22]. Allerdings war das progressionsfreie Überleben im Bevacizumab-Arm signifikant länger (4,6 vs.

3,6; HR: 0,73; $p = 0,0002$). Von großem Interesse war auch eine retrospektive Analyse der Patienten hinsichtlich des Auftretens der akneiformen Hautreaktion: Patienten mit starker Hautreaktion ($\geq$ Grad 2) hatten ein medianes Überleben von 8,4 Monaten, Patienten ohne Hautreaktion lebten im Mittel nur 4,3 Monate.

Gemcitabin und Cetuximab

In der bislang einzigen randomisierten Studie der „Southwest Oncology Group“ führte die Kombination Cetuximab plus Gemcitabin zu keinem Überlebensvorteil im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie (6,4 vs. 5,9 Monate; $p = 0,14$) [23]. Zum Zeitpunkt der Studienpräsentation war die Tatsache, dass KRAS-mutierte Kolorektalkarzinome von einer Behandlung mit Cetuximab nicht profitieren, noch nicht bekannt. Diese Erkenntnisse und das Wissen, dass etwa 90 % aller Pankreaskarzinome KRAS-mutiert sind, könnten die enttäuschenden Ergebnisse dieser Studie erklären.

Was gibt es Neues?

International laufen derzeit zahlreiche Phase-I/II-Studien, die vor allem „molecular targets“ in Kombination mit Gemcitabin untersuchen (Tab. 2). In der Vergangenheit wurden praktisch alle Zytostatika und neuen Substanzen (Tab. 3, 4) in Kombination mit Gemcitabin getestet, wobei die vorweg genannten Metaanalysen bei gutem Allgemeinzustand des Patienten eine Überlegenheit nur für eine Kombination mit Platinen bzw. Capecitabin gezeigt haben. Sonst gilt beim metastasierten Pankreaskarzinom die Kombination von Gemcitabin und Erlotinib als Standardtherapie. Nachdem die Akne ein verlässlicher prädiktiver klinischer Marker zu sein scheint, kann man aus heutiger Sicht davon ausgehen, dass Patienten, die nach einer 6-wöchigen Behandlung keine Hautreaktion

Tabelle 2: Laufende Phase-III-Studien zu „molecular targets“

Schema	Target
Gem + Erlotinib ± Panitumumab	EGFR
Gem ± Afibercept	VEGFA
Gem ± Sorafenib	VEGFR, Raf
Gem ± Sunitinib	VEGF, PDGFR
Gem + S1 vs. Gem vs. S1	Fluoropyrimidin
Gem vs. Folfiri	Zytostatikum
Gem + Erlotinib ± Apricoxib	EGFR, COX-2
Gem ± Curcumin, Celecoxib	COX-2
Gem + Capecitabine ± GV1001	Telomerase (Vaccine)
Gem ± Axitinib	VEGFR

Gem: Gemcitabin; PDGFR: „platelet-derived growth factor receptor“; VEGFR: „vascular endothelial growth factor receptor“

Tabelle 3: Rezent publizierte Phase-II-Studien zu „molecular targets“

Autor	Schema	Patienten	Ergebnis
Kuo [24]	Gemcitabin + Vatalinib	26	12 %
Lee [25]	Gemcitabin + S1	32	44 %
O'Reilly [26]	Sunitinib (Zweitlinie)	77	0
Oh [27]	Gemcitabin + Erlotinib	36	26 %
Burtress [28]	Gemcitabin + Capecitabin	44	7 %
	Irinotecan + Docetaxel	43	4,5 %
Epelbaum [29]	Gemcitabin + Curcumin	17	9 %

aufweisen, von der Erlotinib-Gabe nicht profitieren. In diesen Fällen sollte ein bildgebendes Restaging vorgezogen werden und bei Verifikation einer Krankheitsprogression die Therapie modifiziert werden [21, 22]. In einer randomisierten Phase-II-Studie wird die Dosisescalation von Erlotinib bei Patienten evaluiert, die keine Akne entwickeln. Dieser Therapieansatz, der auf den Erfahrungen einer Dosisescalation von Cetuximab bei Patienten mit Kolorektalkarzinom beruht, ist jedoch außerhalb von Studien nicht zulässig.

In einer rezent präsentierten Studie von Riess et al. wurde durch eine prophylaktische Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin (LMWH) die Rate an thromboembolischen Geschehen bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom signifikant reduziert (14,5 vs. 5 %). In dieser placebo-kontrollierten Studie erhielten die Patienten eine palliative Chemotherapie plus LMWH oder die palliative Chemotherapie mit einem Placebo [30]. Daher scheint eine prophylaktische Antikoagulation mit einem LMWH bei Patienten mit lokal inoperablem oder metastasiertem Pankreaskarzinom sinnvoll.

■ Adjuvante Therapie

In einer 2001 publizierten randomisierten Phase-III-Studie (ESPAC-Studie) wurde erstmals ein Benefit für eine postoperative Chemotherapie nach radikaler Resektion beschrieben [31, 32]. In dieser sehr komplexen Studie, in welcher Patienten nach dem „Two-by-Two Factorial“-Design entweder eine adjuvante Radiochemo-, Chemotherapie oder keine Behandlung erhielten, zeigte sich – für viele Fachleute überraschend – kein Überlebensvorteil für die Radiochemotherapie, hingegen ein signifikanter Vorteil für Patienten, die eine adjuvante, auf 5-FU basierende Chemotherapie erhalten hatten ($p = 0,0005$).

Oettle et al. beschrieben 2007 in einer randomisierten Phase-III-Studie (CONKO-001) ein signifikant längeres rezidivfreies Überleben für eine adjuvante Gemcitabin-Monotherapie im Vergleich zu einer ausschließlich chirurgisch behandelten Kontrollgruppe (13,4 vs. 6,9 Monate; $p < 0,001$) [33]. Die adjuvante Therapie mit Gemcitabin über 6 Monate war sowohl bei Patienten mit R0- als auch mit R1-Resektion vorteilhaft und v. a. bei Frühstadien effektiv (medianes rezidivfreies Überleben bei primären Tumorgrößen T1 und T2: 48,2 vs. 10

Tabelle 4: Randomisierte Phase-III-Studien: Gemcitabin vs. Gemcitabin-Kombinationen

Substanz	Patienten	Substanz + Gemcitabin (Monate)	Gemcitabin (Monate)	p <
5-FU Bolus	322	6,7	5,4	0,11
5-FU kont.	466	5,9	6,2	0,68
Pemetrexed	565	6,2	6,3	0,85
Capecitabin	319	8,4	7,3	0,31
Capecitabin	533	7,4	6,0	0,014
Irinotecan	360	6,3	6,6	0,78
Exatecan	349	6,7	6,2	0,52
Cisplatin	198	7,6	6,0	0,12
Oxaliplatin	313	9,0	7,1	0,13

5-FU: 5-Fluorouracil

Monate). Die Tatsache, dass das mediane Überleben nicht signifikant länger war (22,1 vs. 20,5 Monate), wurde auf den Einsatz einer auf Gemcitabin basierenden palliativen Chemotherapie bei nahezu allen Patienten zurückgeführt, die ein Rezidiv erlitten hatten.

Die im Rahmen des ASCO 2009 präsentierten Ergebnisse der ESPAC-3-Studie zeigten, dass eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin im Vergleich zu 5-FU/LV (Bolus) zu identen Ergebnissen hinsichtlich progressionsfreiem (14,3 vs. 14,1 Monate) und Gesamtüberleben führt (23,0 vs. 23,6 Monate), aber mit einer geringeren Inzidenz von Nebenwirkungen assoziiert war [34].

Was gibt es Neues?

Die im Rahmen des diesjährigen ASCO-Meetings präsentierten Ergebnisse unterstreichen den Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie unabhängig von Tumorstadium und Resektionsrändern. Es gilt heute eine Monotherapie mit Gemcitabin für 6 Monate als Standard, wobei alternativ (bei Gemcitabin-Unverträglichkeit) auch 5-FU/LV gegeben werden kann [31–36]. Entscheidend ist jedoch, dass routinemäßig vor Beginn der adjuvanten Chemotherapie eine postoperative „Basis“-CT durchgeführt wird, da bereits 10 % der Patienten vor Therapiebeginn Fernmetastasen aufweisen [35].

■ Neoadjuvante Therapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren

Der Stellenwert einer neoadjuvanten Chemotherapie oder Radiochemotherapie ist bislang noch offen [37–40]. In einem rezent publizierten Konsensus wurde der Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie für alle Patienten mit einem „borderline“ resektablen Pankreaskarzinom vorgeschlagen, wobei der Einschluss möglichst aller Patienten in Studien gefordert wird [37]. Die Rationale einer neoadjuvanten Therapie liegt (1) in der lokalen Tumorverkleinerung, (2) Selektion von Patienten, die rasch Fernmetastasen entwickeln und von einer Resektion nicht profitieren und (3) Identifikation eines effektiven Therapiechemas.

In einer ersten prospektiven Studie erhielten alle Patienten mit „borderline“ resektablen Tumoren (160 von 2454 Patienten)

Tabelle 5: Neoadjuvante Chemo- und Radiochemotherapie

Autor	Patienten (n)	Regime	Operierte Patienten	Medianes Überleben
Breslin 2001 [42]	132	50,4 Gy, 5-FU, Pacl + Gem	132 (retrospektiv)	21 Monate
Wolff 2002 [43]	86	30 Gy, Gem	63 (73 %)	36 Monate
Moutardier 2004 [44]	61	50,4 Gy, 5-FU, Cis	40 (66 %)	27 Monate
Evans 2008 [45]	86	30 Gy, Gem	73 (86 %)	22,7 Monate
Varadhachary 2008 [46]	90	30 Gy, Gem + Cis	62 (69 %)	17,4 Monate
Gnant 2004 [47]	61	Gem + Doce	48 (79 %)	32 Monate
Kastl 2000 [48]	27	55,8 Gy, 5-FU, MMC	10 (37 %)	21 Monate
Crane 2006 [49]	48	50,4 Gy, Cape + Beva	4 (8 %)	18 Monate
Massucco 2006 [50]	28	45 Gy, Gem	8 (29 %)	> 21 Monate
Snady 2000 [51]	68	50,4 Gy, 5-FU + Cis + STZ	19 (29 %)	23 Monate
Fogelman 2007 [52]	14	Induktions-CT: Gem + Doce + Cape 50,4 Gy	14 (57 %)	n. a.

Beva: Bevacizumab; Cis: Cisplatin; Doce: Docetaxel; Gem: Gemcitabin; MMC: Mitomycin; Pacl: Paclitaxel; STZ: Streptozotocin; 5-FU: 5-Fluorouracil; n. a.: nicht angegeben

eine neoadjuvante Chemotherapie. Insgesamt 66 der 160 Patienten konnten kurativ operiert werden und hatten ein medianes Überleben von 40 Monaten im Vergleich zu jenen Patienten, die nach der neoadjuvanten Chemotherapie nicht operiert werden konnten und nur 13 Monate lebten [41].

Neben der Verabreichung einer alleinigen Chemotherapie wurde im Rahmen zahlreicher Studien auch die Effektivität einer Radiotherapie in Kombination mit einer auf 5-FU oder Gemcitabin basierenden Chemotherapie sowie einer Induktionschemotherapie gefolgt von Radiochemotherapie evaluiert. Die bislang vorliegenden Daten stammen jedoch durchwegs von retrospektiven Analysen und Phase-II-Studien mit kleinen Fallzahlen (Tab. 5). Neben der noch nicht endgültig geklärten optimalen Strahlentherapiedosis ist auch die Frage nach dem optimalen zytostatischen Kombinationspartner offen.

Was gibt es Neues?

Es besteht derzeit nur Konsens, dass möglichst alle Patienten mit „borderline“ resektablen Pankreaskarzinomen in Rahmen randomisierter Studien eine neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie erhalten sollten [37–40]. Bei potenziell kurativ resektablen Tumoren stellt weiterhin die primäre Resektion den Goldstandard dar.

Konklusion

Das Pankreaskarzinom zählt zu den Tumoren mit einer besonders infausten Prognose und 5-Jahres-Überlebensraten < 5 %. Im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten, wo die Entwicklung neuer Substanzen zu entscheidenden Verbesserungen des Gesamtüberlebens (und zum Teil auch der Heilungsraten) geführt hat, verliefen die meisten Studien beim Pankreaskarzinom negativ. Die wesentlichsten Erkenntnisse der vergangenen Jahre sind (1) die Etablierung einer adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin für 6 Monate, (2) der elektive Einsatz bestimmter Gemcitabin-Kombinationsregimes bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom und gutem Allgemeinzustand sowie (3) die Zulassung des Tyrosinkinasehemmers Erlotinib in Kombination mit Gemcitabin im palliativen Setting. Generell besteht Konsens, dass möglichst allen Patienten mit Pankreaskarzinom eine Studienteilnahme angeboten werden sollte.

Relevanz für die Praxis und Fragen

Gemcitabin stellt seit vielen Jahren die wichtigste Substanz in der Behandlung des Pankreaskarzinoms dar. Dieser Antimetabolit aus der Gruppe der Pyrimidinanaloga galt > 10 Jahre lang als Monosubstanz als Standardtherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms. Im vergangenen Jahrzehnt wurden alle verfügbaren neuen Substanzen in Kombination mit Gemcitabin getestet; die in Phase-II-Studien teilweise beobachteten vielversprechenden Daten aus randomisierten Studien konnten jedoch zumeist nicht bestätigt werden. Neben der Kombination von Gemcitabin mit Platinen oder Capecitabin bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand konnte nur für die Kombination von Gemcitabin mit Erlotinib, einem Tyrosinkinasehemmer gegen den „epidermal growth factor receptor“, eine Überlegenheit demonstriert werden.

Basierend auf den Ergebnissen von > 3 randomisierten Studien ist die adjuvante Chemotherapie als Standard anzusehen (Evidenzlevel Ia). Weiterhin offen bleibt die Frage nach dem Stellenwert einer neoadjuvanten Chemotherapie sowie der einer adjuvanten Radiochemotherapie. Insgesamt ist es in den vergangenen Jahren trotz zahlreicher negativer Studien zu einer spürbaren Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten der ursprünglich fast ausnahmslos fatalen und weitgehend Chemotherapie-refraktären Malignomkrankung gekommen. Weiterhin gilt, dass möglichst alle Patienten im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden sollten.

1. Welche Patienten mit Pankreaskarzinom sollten eine adjuvante (postoperative) Chemotherapie erhalten?

- Alle Patienten unabhängig vom Stadium
- Bei Lymphknotenbefall
- Bei positiven Resektionsrändern
- Nur nach radikaler Resektion

2. Welche Chemotherapie ist beim metastasierten Pankreaskarzinom zugelassen?

- Gemcitabin plus 5-Fluorouracil
- Gemcitabin plus Cetuximab
- Gemcitabin plus Bevacizumab
- Gemcitabin plus Erlotinib

3. Welches Schema gilt als adjuvante Standardtherapie?

- Gemcitabin-Monotherapie
- Gemcitabin plus 5-Fluorouracil
- Gemcitabin plus Oxaliplatin
- Gemcitabin plus Erlotinib

Auflösung

Literatur:

- Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403–13.
- Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK, Linné T, Svensson C. Chemotherapy improved survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 593–600.
- Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB, Fox CA, Cwynarski MT, Diffey BL, Jackson GA, Hanley J, Wass VJ. Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomised, multicentre trial. *Br Med J* 1980; 281: 1589–91.
- Palmer KR, Kerr M, Knowles G, Cull A, Carter DC, Leonard RC. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 1994; 81: 882–5.
- Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 82.
- Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2607–15.
- Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, Saletti P, Bauer J, Figer A, Pestalozzi B, Köhne CH, Mingrone W, Stemmer SM, Tamas K, Kornek GV, Koerberle D, Cina S, Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W; Swiss Group for Clinical Cancer Research; Central European Cooperative Oncology Group. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2212–7.
- Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, Hainsworth J, Hochster H, Lenzi R, Abbruzzese J. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed-dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3402–8.
- Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, Hochster H, Mitchell E, Alberts S, O'Dwyer P, Haller D, Catalano P, Cella D, Benson AB 3rd. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3778–85.
- Martin C, Pollera CF. Gemcitabine: safety profile unaffected by starting dose. *Int J Clin Pharmacol Res* 1996; 16: 9–18.
- Scheithauer W, Schüll B, Ulrich-Pur H, Schmid K, Raderer M, Haider K, Kwasny W, Depisch D, Schneeweiss B, Lang F, Kornek GV. Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2003; 14: 97–104.
- Fossella FV, Lippman SM, Shin DM, Tarassoff P, Calayag-Jung M, Perez-Soler R, Lee JS, Murphy WK, Glisson B, Rivera E, Hong WK. Maximum-tolerated dose defined for single-agent gemcitabine: a phase I dose-escalation study in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 310–6.
- Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, Zaniboni A, Ducreux M, Aitini E, Taieb J, Faroux R, Lepere C, de Gramont A; GERCOR; GISCAD. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3509–16.
- Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, Harper PG, Dunn J, Tudur-Smith C, West J, Falk S, Crellin A, Adab F, Thompson J, Leonard P, Ostrowski J, Eatock M, Scheithauer W, Herrmann R, Neoptolemos JP. Phase III randomised comparison of gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5513–8.
- Cunningham D, Chau I, Stocken C, Davies C, Dunn J, Valle J, Smith D, Steward W, Harper P, Neoptolemos J. Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer Suppl* 2005; 3: 4.
- Louvet C, Hincke A, Labianca R, Heinemann V. Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to gemcitabine single agent in advanced pancreatic cancer (APC): Pooled analysis of two randomised trials, the GERCOR/GISCAD Intergroup Study and a German Multicenter Study. Abstract: ASCO 2006 Congress, # 4003. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/4003 [gesehen 11.9.2009].
- Heinemann V, Quietzsch D, Geseler F, Gonnermann M, Schönekeas H, Rost A, Neuhaus H, Haag C, Clemens M, Heinrich B, Vehler-Kaiser U, Fuchs M, Fleckenstein D, Gesierich W, Uthgenannt D, Einsiele H, Holstege A, Hinke A, Schalthorn A, Wilkowski R. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3946–52.
- Heinemann V, Labianca R, Hinke A, Louvet C. Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to single-agent gemcitabine in advanced pancreatic cancer: pooled analysis of two randomized trials, the GERCOR/GISCAD intergroup study and a German multicenter study. *Ann Oncol* 2007; 18: 1652–9.
- Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptysnki M, Parulekar W; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960–6.
- Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht J, Gallinger S, Au H, Ding K, Christy-Bittel J, Parulekar W. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. *J Clin Oncol* 2005; 23 (Suppl 16): #1. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=34&abstractID=33471 [gesehen 11.9.2009].
- Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Oraefo E, Schrag D, Hurwitz H, McLeod HL, Mulcahy MF, Schilsky RL, Goldberg RM, Cancer and Leukemia Group B. CALGB double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine + bevacizumab vs. gemcitabine + placebo in adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl 18): #4508.
- Verslype C, Vervenne W, Bennouna J, Humblet Y, Cosaert J, van Cutsem E. Rash as a marker for the efficacy of gemcitabine plus erlotinib-based therapy in pancreatic cancer: Results from the AVITA Study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl 15): #4532.
- Philip PA, Benedetti J, Fenoglio-Preiser C, Zalupski M, Lenz H, O'Reilly E, Wong R, Atkins J, Abruzzese J, Blanke C. Phase III study of gemcitabine [G] plus cetuximab [C] versus gemcitabine in patients [pts] with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma [PC]: SWOG S0205 study. *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl 18): #LB4509.
- Kuo T, Cabebe EC, Koong A, Norton JA, Kunz PL, Ford JM, Kaiser HL, Rogers J, Sikik BI, Fisher GA. An update of a phase I/II study of the VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor vatalanib and gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): # 15571.
- Lee GW, Kim HJ, Ju JH, Kim SH, Kim HG, Kim TH, Kim HJ, Jeong CY, Kang JH. Phase II trial of S-1 in combination with gemcitabine for chemo-naïve patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64: 707–13.
- O'Reilly EM, Niedzwiecki D, Hollis DR, Bekaii-Saab TS, Pluard T, Duffy A, Overcash F, Ivy SP, Goldberg RM. A phase II trial of sunitinib (S) in previously-treated pancreatic adenocarcinoma (PAC), CALGB 80603. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): # 4515.
- Oh D, Lee K, Lee K, Sohn C, Zang D, Ryou H, Song H, Kim J, Bang Y. A phase II trial of erlotinib in combination with gemcitabine and capecitabine in previously untreated metastatic/recurrent pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): # 4638.
- Burtneß BA, Powell ME, Berlin JD, Liles DK, Chapman AE, Mitchell EP, Benson AP. Phase II ECOG trial of irinotecan/docetaxel with or without cetuximab in metastatic pancreatic cancer: Updated survival and CA19-9 results. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): # 4642.
- Epelbaum R, Vize B, Bar-Sela G. Phase II study of curcumin and gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): # 15619.
- Riess H, Pelzer U, Deuschinoff G, Opitz B, Stauch M, Reitzig P, Hahnfeld S, Hilbig A, Stieler J, Oettle H. A prospective, randomized trial of chemotherapy with or without the low molecular weight heparin (LMWH) enoxaparin in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (APC): Results of the CONKO 004 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl 18): #4506.
- Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, Bassi C, Falconi M, Pedezoli P, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Lacaine F, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Friess H, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1576–85.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Tudur Smith C, Bassi C, Ghaneh P, Owen E, Moore M, Padbury R, Doi R, Smith D, Büchler MW. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials. *Br J Cancer* 2009; 100: 246–50.
- Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Gutberlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein WO, Niederegthmann M, Schmidt-Wolf I, Röll L, Doerken B, Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer. *JAMA* 2007; 297: 267–77.
- Neoptolemos J, Büchler M, Stocken DD, Ghaneh P, Smith D, Bassi C, Moore M, Cunningham D, Dervenis C, Goldstein D. ESPAC-3(v2): A multicenter, international, open-label, randomized, controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) versus gemcitabine (GEM) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl 18): #LB4505.
- Wolff RA, Varadhachary GR, Evans DB. Adjuvant therapy for adenocarcinoma of the pancreas: analysis of reported trials and recommendations for future progress. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2773–86.
- Chua YJ, Cunningham D. Adjuvant treatment for resectable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4532–7.
- Abrams RA, Lowy AM, O'Reilly EM, Wolff RA, Picozzi VJ, Pisters PW. Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1751–6.
- Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1727–33.
- Vauthey JN, Dixon E. AHPBA/SSO/SSAT Consensus Conference on Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: rationale and overview of the conference. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1725–6.

40. Springett GM, Hoffe SE. Borderline resectable pancreatic cancer: on the edge of survival. *Cancer Control* 2008; 15: 295–307.
41. Katz MH, Wang H, Fleming JB, Sun CC, Hwang RF, Wolff RA, Varadhachary G, Abbruzzese JL, Crane CH, Krishnan S, Vauthey JN, Abdalla EK, Lee JE, Pisters PW, Evans DB. Long-term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 836–47.
42. Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, Jean ME, Cleary KR, Dackiw AP, Wolff RA, Abbruzzese JL, Janjan NA, Crane CH, Vauthey JN, Lee JE, Pisters PW, Evans DB. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 123–32.
43. Wolff RA, Evans DB, Crane CH. Initial results of preoperative gemcitabine-based chemoradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: # 130.
44. Moutardier V, Magnin V, Turrini O, Viret F, Hennekinne-Mucci S, Gonçalves A, Pesenti C, Guirand J, Lelong B, Giovannini M, Monges G, Houvenaeghel G, Delperio JR. Assessment of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy and surgery in pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 437–43.
45. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, Cleary KR, Connelly JH, Levin B, Charnsangavej C, Fenoglio CJ, Ames FC. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1992; 127: 1335–9.
46. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla E, Wang H, Staerke GA, Lee JH, Ross WA, Tamm EP, Bhosale PR, Krishnan S, Das P, Ho L, Xiong H, Abbruzzese JL, Evans DB. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3487–95.
47. Gnant M, Kührer I, Teleky B, Götzinger P, Penz M, Sedivy R, Scheithauer W, Sautner T, Zielinski C, Jakesz R. Effect of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and docetaxel on 3-year survival and resection rate in previously unresectable locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22 (14S): # 4234.
48. Kastl S, Brunner T, Herrmann O, Riepl M, Fietkau R, Grabenbauer G, Sauer R, Hohenberger W, Klein P. Neoadjuvant radiochemotherapy in advanced primarily non-resectable carcinomas of the pancreas. *Europ J Surg Oncol* 2000; 26: 578–82.
49. Crane CH, Ellis LM, Abbruzzese JL, Amos C, Xiong HQ, Ho L, Evans DB, Tamm EP, Ng C, Pisters PW, Charnsangavej C, Delclos ME, O'Reilly M, Lee JE, Wolff RA. Phase I trial evaluating the safety of bevacizumab with concurrent radiotherapy and capecitabine in locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1145–51.
50. Massucco P, Capussotti L, Magnino A, Sperti E, Gatti M, Muratore A, Sgotto E, Gabriele P, Aglietta M. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1201–8.
51. Snady H, Bruckner H, Cooperman A, Paradiso J, Kiefer L. Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcomes trial. *Cancer* 2000; 89: 314–27.
52. Fogelman DR, Schreibman S, Sherman W, Siegel AB, Ennis R, Wong J, Allendorf J, Chabot J, Fine RL. Neoadjuvant GTX and radiation for unresectable pancreatic cancer: A prospective phase II trial. 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium: # 143. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=45&abstractID=10663 [gesehen 30.9.2009].

Univ.-Prof. Dr. med. Gabriela Kornek

Medizinstudium an der Universität Wien, Abschluss 1987. Fachärztin für Innere Medizin 1995 und für Klinische Hämatologie und Onkologie 1997. Derzeit an der Klinischen Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien.

Forschungsgebiete: Gastrointestinale, Kopf- und Nackentumoren.



Lösung von S. 11: 1a; 2d; 3a

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)