

Journal für  
**Gastroenterologische und  
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**(Neo-) Adjuvante Therapie des  
Pankreaskarzinoms**

Wöll E

*Journal für Gastroenterologische  
und Hepatologische Erkrankungen*

2006; 4 (3), 23-25

Österreichische Gesellschaft  
für Gastroenterologie und  
Hepatology

[www.oeggh.at](http://www.oeggh.at)



**ÖGGH**

Österreichische Gesellschaft  
für Chirurgische Onkologie

[www.aco-asso.at](http://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](http://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

# (Neo-) Adjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms

E. Wöll

Die adjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms hat sich im Laufe der letzten Jahre gewandelt. Die kombinierte Radiochemotherapie hat außerhalb von Studien derzeit keinen Stellenwert mehr. Die postoperative Chemotherapie bringt in mehreren Studien einen Vorteil, dieser ist für 5-FU-hältige Chemotherapien nachgewiesen. Erste Ergebnisse hinsichtlich eines erkrankungsfreien Überlebensvorteils liegen auch für Gemcitabin vor. Aufgrund der Datenlage im palliativen Setting und des geringen Nebenwirkungsprofils ist die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin derzeit vertretbar. Ob bei Patienten mit R1-Resektion eine Radio/Chemotherapie einen Vorteil bringt, wird erst durch zukünftige Studien gezeigt werden. Der Stellenwert der neoadjuvanten Therapie ist in klar operablen Stadien lediglich im Rahmen von Studien zu empfehlen. Bei fehlender Operabilität aufgrund eines lokal fortgeschrittenen Stadiums ist eine Reevaluierung hinsichtlich Operationsmöglichkeit nach stattgehabter Chemotherapie aber sinnvoll.

During the last decade adjuvant therapy for pancreatic cancer changed substantially. Combined postoperative chemo-/radiotherapy is not indicated outside clinical trials. Postoperative adjuvant chemotherapy with 5FU however showed improvement of disease free and overall survival in several randomized trials. First results of a phase III trial showed significant improvement of disease free survival in patients after resection who received 6 cycles of adjuvant gemcitabine monotherapy. Due to the low rate of side effects and the experience in the palliative setting this chemotherapy can be recommended for adjuvant treatment. Ongoing trials will answer the questions concerning best treatment after R1 resection. Neoadjuvant treatment for resectable patients should not be performed outside clinical trials. Reevaluation of resectability after chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer however is indicated. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 5 (3): 23–25.

Das Adenokarzinom des Pankreas hat von allen gastrointestinalen Karzinomen die schlechteste Prognose. Die 5-Jahres-Überlebensrate aller Stadien liegt unter 1%, die mediane Überlebenszeit beträgt in etwa 5 Monate. Nur 10–20% der Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose in einem operablen Stadium, und selbst bei diesen Patienten ist die Prognose schlecht und die 5-Jahres-Überlebensrate nur um 10%. Die schlechte Prognose unterstreicht die Eigenschaft des Pankreaskarzinoms, sehr früh Mikrometastasen auszubilden. Diese Tatsache liefert die Begründung für die Untersuchung neoadjuvanter oder adjuvanter Therapieansätze.

## Adjuvante Radio-/Chemotherapie

Seit Mitte der 1980er Jahre wird die Durchführung einer adjuvanten Radio-/Chemotherapie besonders in anglo-amerikanischen Ländern verfolgt. Dieser Vorgangsweise liegt die GITSG-Studie zugrunde, die eine Verdoppelung der mittleren Überlebenszeit von 10,9 Monaten für Patienten, die lediglich nachbeobachtet wurden, auf 21,0 Monate für jene Patienten, die eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten, ergab [1]. Diese nach wie vor häufig zitierte Studie hat aber einige gravierende Schwachpunkte. Die Daten basieren auf lediglich 49 Patienten, die in einem Zeitraum von 7 Jahren rekrutiert wurden. Die Strahlendosis von 40 Gy wurde in Kombination mit 5-FU (5-Fluorouracil) verabreicht, die Patienten erhielten aber nach der Strahlentherapie bis zu 2 Jahre 5-FU. Daher ist einerseits der Stellenwert der Strahlentherapie in diesem therapeutischen Konzept nicht klar zu belegen und andererseits die Aussagekraft der Studie durch die geringe Patientenzahl nicht gegeben.

Eine europäische Studie der EORTC versuchte, dieses Ergebnis zu bestätigen [2]. Hier wurden 114 Patienten mit einer kombinierten Radio-/Chemotherapie versus Nachkontrolle untersucht. Auch diese Studie ergab zwar eine leichte Erhöhung der mittleren Überlebenszeit von 12,6 Monaten für Kontrollpatienten auf 17,1 Monate für Patienten, die im kombinierten Therapiekonzept behandelt wurden. Dennoch

ist diese Studie aufgrund der geringen Patientenzahl nicht signifikant.

Die größte diesbezügliche Studie ist die europäische ESPAC-Studie, in der initial 541 Patienten in einem 2 x 2-faktoriellen Design behandelt wurden [3]. Die Therapiestrata waren Operation, Operation gefolgt von Radiotherapie, Operation gefolgt von Radio-/Chemotherapie, sowie Operation gefolgt von Chemotherapie. Die Patienten wurden auch hier mit 40 Gy bestrahlt, die Chemotherapie bestand aus 5 FU. Die mittlere Überlebenszeit in der Kontrollgruppe betrug 16,1 Monate, in der Strahlentherapiegruppe jedoch nur 15,9 Monate. Diese Studie zeigte, ähnlich wie die Vorgängerstudien, die erhöhte Toxizität in der Radio- bzw. Radio-/Chemotherapie-Gruppe und belegt, daß eine alleinige postoperative Radiotherapie bzw. Radio-/Chemotherapie keinen Überlebensvorteil bringt. Die Studie wurde aufgrund ihres 2 x 2-faktoriellen Designs und der Möglichkeit, Patienten auch ohne Randomisierung einer Therapiegruppe zuzuordnen, heftig kritisiert. Daher erfolgte eine zweite Auswertung der 289 randomisierten Patienten [4]. Auch hier bestätigte sich das ursprüngliche Ergebnis. Letztendlich belegt diese Studie, daß das toxische Therapieverfahren einer postoperativen Radio-/Chemotherapie zwar mit einer Reduktion der Lokalrezidivrate verbunden ist, jedoch keine Verbesserung des Gesamtüberlebens bringt. Der deutliche Vorteil in der GITSG-Studie ist wohl unter anderem auch durch die Langzeit-5-FU-Therapie (bis zu 2 Jahre) bedingt.

## Adjuvante Chemotherapie

Die oben erwähnte ESPAC1-Studie untersuchte neben der Strahlentherapie sowie Strahlenchemotherapie auch die postoperative adjuvante Chemotherapie mit 5-FU [4]. Hier zeigte sich eine absolute Verbesserung des medianen Überlebens von 15,5 Monaten in der Gruppe der Patienten ohne Chemotherapie, 20,1 in der Chemotherapiegruppe. Das bedeutet eine 5-Jahres-Überlebensrate von 29% für Patienten, die eine postoperative Chemotherapie erhielten, gegenüber 10% mit alleiniger Operation und Nachbeobachtung. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß die in der ESPAC1-Studie angewandte Chemotherapie eine alleinige 5-FU-Chemotherapie darstellt, die in der palliativen Situation wenig Wirksamkeit bringt. Trotz dieses Ergebnisses muß dazu bemerkt werden, daß etwa 1/3 der Patienten die postoperative Chemotherapie abbrechen mußten.

Aus der Internen Abteilung des Krankenhauses St. Vinzenz, Zams/Tirol

Korrespondenzadresse: Prim. Ao. Univ.-Prof. Dr. Ewald Wöll, Allg. öffentl. Krankenhaus St. Vinzenz Betriebs GmbH Zams, Interne Abteilung, Sanatoriumstr. 43, A-6511 Zams, E-mail: e.woell@krankenhaus-zams.at

**Tabelle 1:** Adjuvante Radiochemotherapie (CTX/RTX)

	n	Therapie	Med. Überl. KO	Med. Überl. CTX/RTX	Bemerkung
GITSG 1985 [1]	49/7a	40 Gy, 5FU	10,9 mo	21,0 mo	Bis zu 2 Jahre 5FU
EORTC 1999 [2]	114	40 Gy, 5FU	12,6 mo	17,1 mo	Under-powered
ESPA3 2001 [3]	541	40 Gy, 5FU	16,1 mo	15,5 mo	Pooled 2 x 2

Med. Überl. = medianes Überleben; n = Anzahl der Patienten

Eine kleinere skandinavische Studie untersuchte ebenfalls eine 5-FU-basierte Chemotherapie (FAM) gegenüber alleiniger Tumornachsorge bei 61 Patienten [5]. Auch hier zeigte sich eine Erhöhung des medianen Überlebens von 11 Monaten in der Kontrollgruppe auf 23 Monaten in der Chemotherapiegruppe.

Eine Metaanalyse von 4 Studien mit insgesamt 875 Patienten (der Großteil der Patienten kommt aus der ESPA3-Studie) bestätigt diese Ergebnisse [6]. Hier zeigt sich eine Risikoreduktion durch die postoperative Chemotherapie von 25 % (Hazard Ratio 0,75,  $p = 0,001$ ). Für eine Radio-/Chemotherapie zeigt sich hingegen eine leichte Risikoerhöhung (Hazard Ratio 1,09,  $p = 0,43$ ) jedoch ohne Signifikanz. In der Subgruppenanalyse zeigt sich Unklarheit lediglich hinsichtlich der Patientengruppe, die R1-reseziert wurde. Hier hat möglicherweise die kombinierte Radio-/Chemotherapie einen kleinen Vorteil. In Summe zeigen diese Daten einen klaren Vorteil für eine postoperative 5-FU-basierte Chemotherapie.

Aus der palliativen Situation wissen wir, daß die Chemotherapie mit Gemcitabin der 5-FU-Therapie hinsichtlich Ansprechraten, Gesamtüberleben und klinischer „Benefit-Ratio“ überlegen ist [7]. Aus diesem Grund ist eine rezente randomisierte Phase-III-Studie der deutschen Studiengruppe (CONKO-001) von Interesse [8]. Hier wurden 368 Patienten nach Resektion eines Adenokarzinom des Pankreas hinsichtlich Resektionsrate (auch Patienten mit R1-Resektion wurden eingeschlossen), T- und N-Stadium stratifiziert. Sie erhielten 6 Monate Gemcitabin-Monotherapie im experimentellen Arm und wurden einer Gruppe mit reiner Nachbeobachtung gegenübergestellt. Die Patientengruppe, die eine Gemcitabin-Monotherapie erhielt, zeigte ein erkrankungsfreies Überleben von 14,21 Monaten, gegenüber 7,46 Monaten in der Kontrollgruppe ( $p \leq 0,001$ ). Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich derzeit nur ein Trend bei jedoch noch sehr kurzer Nachbeobachtungszeit. Interessant ist hier die Subgruppenanalyse, die einen Effekt der postoperativen Chemotherapie für nodalnegative, als auch nodalpositive Patienten zeigte, darüber hinaus auch eine Effizienz bei jenen 19% Patienten, die R1-reseziert wurden. Hier muß allerdings die geringe Fallzahl als mögliches Caveat angeführt werden.

In Zusammenschau zeigen diese Studien den Stellenwert der postoperativen Chemotherapie. Keine der Studien ist letztlich ganz unumstritten; aufgrund der eindeutigen Datenlage bezüglich des erkrankungsfreien Überlebens und des niedrigen Nebenwirkungsprofils, sowie der Erfahrungen im palliativen Setting ist die Durchführung einer postoperativen adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin bereits derzeit gerechtfertigt.

Mit großem Interesse erwarten wir noch die Ergebnisse der ESPA3-Studie. Hier wurden 990 Patienten in einer dreiarmligen Studie nachkontrolliert, bzw. mit einer Gemcitabin- oder 5-FU/Leucovorin-Chemotherapie behandelt. Die Ergebnisse werden dieses Jahr erwartet. Ebenso wird in der

RTOG 97/04-Studie an 518 Patienten der Stellenwert einer Gemcitabin-Therapie in Kombination mit einer Radio-/Chemotherapie gegenüber einer 5-FU-basierten Radio-/Chemotherapie untersucht. Auch diese Ergebnisse werden in Bälde erwartet.

## Neoadjuvante Therapie

Aus vielerlei Gründen ist die neoadjuvante Chemotherapie beim Pankreaskarzinom von großem Interesse. Es ist davon auszugehen, daß mehr Patienten aufgrund der Morbidität nach stattgehabter Operation einer präoperativen als einer postoperativen Chemotherapie zuzuführen sind. Unter Umständen ergibt sich auch eine bessere Operabilität durch eine vorangegangene Chemotherapie. Besonders interessant ist natürlich die Ausnützung einer frühen systemischen Wirkung und die frühe Response-Beurteilung und die dadurch unter Umständen ermöglichte translationale Forschung. Dies könnte möglicherweise zur Entwicklung neuer Therapiestrategien beitragen. Ein weiterer Aspekt ist auch das Vermeiden einer belastenden, auf jeden Fall unnötigen Operation bei jener Patientengruppe, die unter Chemotherapie sehr rasch progredient ist.

Die bisher zur neoadjuvanten Therapie vorgelegten Untersuchungen sind jedoch leider nur kleine Phase-II-Studien, die die Machbarkeit dieses Therapieansatzes zeigen, die konzeptionell interessant sind, jedoch nach wie vor die Notwendigkeit des Einbringens in laufende Studienkonzepte unterstreichen [9].

In Abstraktform liegen hierzu auch österreichische Daten vor [10]. Hier wurde die Kombination von Gemcitabin und Taxotere an 48 Patienten untersucht und eine erstaunliche R0-Resektionsrate von 81 % erreicht, mit einem 3-Jahres-Überleben von 67 %. Derzeit läuft in Österreich eine Studie, wo Gemcitabin und Oxaliplatin in Kombination neoadjuvant eingesetzt wird. Des weiteren läuft eine Studie, in der Bevacizumab neoadjuvant eingesetzt wird.

Weiters von Interesse sind neoadjuvante Studienkonzepte, die die Wirkung von Radio-/Chemotherapie untersuchen. Hierzu liegt z. B. eine Phase-II-Studie der ECOG vor, in der Patienten mit 50,4 Gy bestrahlt wurden und zusätzlich eine 5-FU/Mitomycin-hältige Chemotherapie erhielten [11]. Die medianen Überlebensdaten dieser Studie sind zwar

**Tabelle 2:** Metaanalyse randomisierter Studien (nach [6])

	Adjuvante Chemotherapie	Kontrolle
Med. Überl.	19,0 mo	13,5 mo
2 Jahres-Überleben	38 %	28 %
5 Jahres-Überleben	19 %	12 %

  

	Adjuvante CTX/RTX	Kontrolle
Med. Überl.	15,8 mo	15,2 mo
2 Jahres-Überleben	30 %	34 %
5 Jahres-Überleben	12 %	17 %

CTX/RTX = Radiochemotherapie

vielversprechend, die Toxizität dieses Studienkonzeptes ist jedoch beträchtlich. Klärung des Stellenwertes dieses Therapieansatzes erwarten wir uns unter anderem durch eine Radio-/Chemotherapie-Studie, die derzeit von Deutschland aus durchgeführt wird (Erlanger Studie). Hier wird eine präoperative Therapie mit Gemcitabin/Cisplatin kombiniert mit Bestrahlung versus Operation alleine an 254 Patienten randomisiert untersucht.

## Zukunftsansichten

Die laufenden Studienprojekte werden in den nächsten Jahren zu den Themen der besten Chemotherapie, der multimodalen Therapieansätze und auch dem Stellenwert neuer Therapieoptionen Antworten geben. Von besonderem Interesse ist hierbei die Kombinationschemotherapie in adjuvanter oder neoadjuvanter Intention, wie die Kombination Gemcitabin und Capecitabine, sowie Gemcitabin-Oxaliplatin oder Gemcitabin und Cisplatin. Auch die kombinierte Radiochemotherapie mit dem starken Strahlensensitizer Gemcitabin wird in einigen Studien untersucht und könnte eine Veränderung zur bisherigen Vorgehensweise bringen.

Darüber hinaus wird – wie auch in anderen Tumorentitäten – der Stellenwert der gezielten Therapiemaßnahmen („targeted therapies“) auch für das Pankreaskarzinom in der unmittelbaren prä-, bzw. postoperativen Anwendung zu untersuchen sein. Aus der palliativen Therapie wissen wir, daß die Zugabe des EGFR-Tyrosinkinaseinhibitors Erlotinib einen Vorteil gegenüber alleiniger Chemotherapie zeigt. Der Einsatz dieses Medikaments – aber auch von monoklonalen gegen EGFR gerichteten Antikörpern – in der neoadjuvanter oder adjuvanter Therapie ist von Interesse, ebenso wie die Neoangiogeneseblockade durch einen VEGF-Antikörper oder VEGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren. Diesbezüglich läuft wie oben erwähnt auch in Österreich bereits eine neoadjuvante Studie.

## Literatur:

1. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 1985; 120: 899–903. (Erratum in: Arch Surg 1986; 121: 1045).
2. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann Surg 1999; 230: 776–82.
3. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD et al.; European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2001; 358: 1576–85.
4. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004; 350: 1200–10 (Erratum in: N Engl J Med 2004; 351: 726).
5. Bakkevoll KE, Arnesjo B, Dahl O et al. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater – results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. Eur J Cancer 1993; 29A: 698–703.
6. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, et al. Pancreatic Cancer Meta-analysis Group. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. Br J Cancer 2005; 92: 1372–81.
7. Burris HA, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997; 15: 2403–13.
8. Neuhaus P, Oettle H, Post S et al. A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of adjuvant chemotherapy with Gemcitabine vs. observation in patients with resected pancreatic cancer. Proceedings, ASCO 2005; 16S: 311s.
9. Staley CA, Lee JE, Cleary KR et al. Preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreatic head. Am J Surg 1996; 171: 118–24.
10. Gnant M, Kuehrer I, Teleky B et al. Neoadjuvant chemotherapy of locally advanced pancreatic cancer leads to 67% 3-year survival. GICS ASCO 2004; Abstract No. 98.
11. Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T et al. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 1998; 16: 317–23.

## Prim. A.o. Univ.-Prof. Dr. Ewald Wöll

1990 Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde. 1990–1993 Universitätsassistent am Institut für Physiologie und Balneologie der Universität Innsbruck (Vorstand: o. Univ.-Prof. Dr. P. Deetjen). 1993–1998 Universitätsassistent an der Universitätsklinik für Innere Medizin (Vorstand: o. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. mult. H. Braunsteiner, o. Univ.-Prof. Dr. J. R. Patsch). 1998 Facharzt für Innere Medizin. 1998 Gastarzt am M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA (Prof. S. Legha, Prof. R. Benjamin). 1998–2001 Oberarzt an der Klinischen Abteilung für Allgemeine Innere Medizin (Leiter: o. Univ.-Prof. Dr. J. R. Patsch) der Universitätsklinik für Innere Medizin (Vorstand: o. Univ.-Prof. Dr. J. R. Patsch). 2001 Additivfacharzt für Hämatologie und Onkologie. 2001–2004 Leiter der Onkologischen Station, der Onkologischen Ambulanz und des Onkologischen Labors an der Klinischen Abteilung für Allgemeine Innere Medizin der Universitätsklinik für Innere Medizin in Innsbruck und Geschäftsführender Oberarzt der Univ.-Klinik für Innere Medizin. Seit 01.10.2004 Leiter der Abteilung für Innere Medizin am a.ö. Krankenhaus St. Vinzenz, Zams. Autor und Koautor von zahlreichen Original- und Übersichtsartikeln, Buchbeiträgen und Abstracts sowie Begutachter von internationalen Fachzeitschriften. Mitglied nationaler und internationaler Fachgesellschaften.



# 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](#)