

Metastasiertes Pankreaskarzinom

Nab[®]-Paclitaxel als vielversprechende Option in der Kombination

Das Pankreaskarzinom gehört zu den am schwierigsten zu behandelnden Krankheiten und geht mit der schlechtesten Prognose aller Krebserkrankungen einher. In den USA soll jetzt mit einem grossen nationalen Unterstützungsfonds die Forschung in Diagnostik und Therapie gefördert werden, mit dem Ziel, die Mortalität bis 2020 zu halbieren. Neue Optionen in der systemischen palliativen Therapie zeichnen sich ab.

Das Pankreaskarzinom besitzt bis heute die niedrigste Überlebensrate aller Krebserkrankungen, die 5-Jahres-Überlebensrate im metastasierten Stadium liegt aktuell bei 6%. 73% der Patienten sterben im ersten Jahr nach der Diagnose (1) (vgl. Tabelle). Die lange Zeit der unklaren Symptomatik und der schwierigen Diagnostik bedingen, dass die Krankheit meist erst diagnostiziert wird, wenn bereits Fernmetastasen vorliegen. Eine Früherkennung ist derzeit nicht möglich. Sowohl Lage, vaskuläre Situation als auch die vielfältigen endokrinen Funktionen der Bauchspeicheldrüse erschweren die Therapiebestrebungen.

Gemäss Berechnungen des Schweizer Bundesamtes für Statistik beträgt die Inzidenz des Pankreaskarzinoms 10,9/100 000 bei Männern und 8,8/100 000 bei Frauen (Zahlen für 2005–2009); die errechnete Mortalität liegt bei 10,3. In den USA wird geschätzt, dass 45 220 Menschen im Jahr 2013 die Diagnose Pankreaskarzinom erhalten. Bis 2030 wird sich die Zahl der Neudiagnosen – Schätzungen zufolge, die auf der Altersentwicklung der Bevölkerung basieren – verdoppeln.

Pathologie, Risikofaktoren und Therapiebestrebungen

Pankreaskarzinome werden in endokrine und exokrine Tumoren und weiter in vier grosse Klassen eingeteilt: Mit rund 90% stellen die duktales Adenokarzinome die häufigste Tumorentität dar, gefolgt von den zystischen Malignomen und den seltenen neuroendokrinen und Azinuszellkarzinomen (2, 3). Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf das Adenokarzinom.

Duktales Adenokarzinom

Die medizinischen Entwicklungen der letzten Jahre haben zu einer leicht verbesserten Prognose der Patienten, insbesondere im operablen und in gewissem Masse auch im fortgeschrittenen Stadium, geführt. Eine verbesserte Palliation und ein verlängertes Überleben kann vor allem durch Konzepte kombinierter Therapien erwartet werden. Voraussetzung ist hierbei die multidisziplinäre Therapie in einem spezialisierten Zentrum (2, 3). Die Operation mit dem Ziel der R0-Resektion ist nach wie vor der einzige kura-

tive Therapieansatz bei Adenokarzinomen, die radikale Resektion verfehlt trotzdem sehr häufig dieses Ziel. Die korrekte Tumorsektion führt zu einer sehr guten Kontrolle des Ikterus und der Schmerzen (2). Das mediane Überleben nach radikaler Resektion beträgt zirka 20 bis 24 Monate (2). Allerdings ist nur in wenigen Fällen eine Resektion möglich. Der Langzeitverlauf des Patienten wird vorwiegend durch das Auftreten von Fernmetastasen und deren Kontrolle durch zytostatische Therapien bestimmt.

Palliative systemische Therapie

Die palliative Therapie des fortgeschrittenen respektive metastasierten Pankreaskarzinoms (Adenokarzinoms) ist die Domäne der systemischen Chemotherapie. Daneben sind häufig endoskopische oder chirurgische Interventionen notwendig, beispielsweise zur Behebung einer Gallengangobstruktion durch endo-

Tabelle:

Pankreaskarzinom:

Meilensteine in der palliativen systemischen Therapie

Bis Ende der 1970er-Jahre lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 3%. Die Einführung der Chemotherapie zeigte schrittweise Verbesserungen des 1-Jahres-Überlebens (1)

Jahr	Therapieeinführung	1-Jahres-Überlebensrate	5-Jahres-Überlebensrate
1981	1. Anwendung der Chemotherapie mit 5-FU in Kombination mit Radiotherapie	bis 40 vs. 10%	3,0%
1996	Gemcitabine erhält die FDA-Zulassung bei metastasierter Erkrankung	18% (medianes Überleben: 5,7 Monate)	3,7%
2005	Erlotinib kombiniert mit Gemcitabine erhält die FDA-Zulassung bei metastasierter Erkrankung	24% (medianes Überleben: 6,4 Monate)	4,2%
2010	Phase-II/III-Studie: FOLFIRINOX (4-Medikamenten-Regime). Nicht FDA-zugelassen, hohe Toxizität	48% (medianes Überleben: 11,1 Monate)	6%
2012/13	Phase-III-Studie: nab-Paclitaxel plus Gemcitabine (vs. Gemcitabine allein)	signifikant verbessertes OS: 8,5 vs. 6,7 Monate PFS: 5,5 vs. 3,7 Monate	6%

CA19-9 (> 90%-ige Reduktion) be-
trug 31% (vs. 14%).

▲ Die mittlere Therapiedauer betrug
3,9 Monate (vs. 2,8 Mo.)

Hämatologische sowie nicht hämatologi-
sche Nebenwirkungen Grad 3 traten
häufiger unter der Kombination auf, ins-
gesamt waren die Nebenwirkungen ak-
zeptabel und kontrollierbar.

*Gemcitabine plus nab-Paclitaxel wird als
ein neuer Standard in der Behandlung
des Pankreaskarzinoms betrachtet und
könnte zu einem Rückgrat für weitere Re-
gime werden, so Daniel D. Von Hoff, Ari-
zona.*

Prädiktive und prognostische Faktoren

Zwei Subgruppenanalysen der MPACT-
Studie untersuchten prädiktive und pro-
gnostische Faktoren.

Eine präspezifizierte exploratorische Ana-
lyse des Tumormarkers CA19-9 in der
Studie zur Bestimmung der Therapieprä-
diktoren (5) stellte E. Gabriela Chiorean,
Seattle, vor. CA19-9 wurde zu Studienbe-
ginn und dann alle 8 Wochen gemessen.
OS-Vergleiche wurden hinsichtlich ver-
schiedener CA19-9-Kriterien durch das
stratifizierte Cox-Modell (Cox proportional
hazards model) ermittelt.

Hier zeigte sich, dass ein höherer Anteil
an Patienten unter nab-Paclitaxel kombi-
niert mit Gemcitabine CA19-9-Antwor-
ten von $\geq 20\%$ und $\geq 90\%$ hatte als in der

Monotherapiegruppe. Diejenigen, die
nach 8 Wochen einen CA19-9-Rückgang
von $\geq 20\%$ oder $\geq 90\%$ erreichten, ge-
wannen ein signifikant längeres OS (z.B.:
8 Wochen CA19-9-Rückgang von $\geq 20\%$:
52 vs. 38% mit 1-Jahres-Überleben von
13,2 vs. 9,4).

Die prognostischen Faktoren des Ge-
samtüberlebens waren Thema der Pos-
terpräsentation von Malcolm J. Moore,
Toronto. Unternommen wurde dazu eine
multivariate Analyse zur Evaluierung
der Therapiewirkung und zur Identifizie-
rung möglicher Prädiktoren des Gesamt-
überlebens. Es zeigte sich, dass die wich-
tigsten Prädiktoren der Performance-
Status, das Alter, das Vorhandensein von
Lebermetastasen, die Zahl der Fernme-
tastasen und die geografische Region, in
der die Patienten behandelt wurden, wa-
ren. Osteuropäische Zentren, Alter über
65, ein Performance-Status von 70 sowie
2 und mehr Fernmetastasen gingen mit
einem schlechteren medianen Gesamt-
überleben einher. Nach Korrektur dieser
Faktoren war die Therapiezuweisung zu
nab-Paclitaxel/Gemcitabine aber ein un-
abhängiger signifikanter Prädiktor für
verlängertes Überleben. ■

Bärbel Hirrlinger

Quellen:

1. PANCAN's International Journalist's Workshop: «The
need for continued medical innovation in pancreatic can-
cers», anlässlich der ASCO-Jahrestagung 2013, 1. Juni 2013.

Kasten 2:

Pancreatic Cancer Action Network

Die US-amerikanische Organisation hat
das Ziel, sowohl die Forschung als auch die
Unterstützung der Patienten und deren
Angehörigen voranzutreiben sowie die
Öffentlichkeit für die Krankheit Pankreas-
karzinom zu sensibilisieren. Dabei setzt sie
hohe «research grants» ein und ist aktiv
im Fundraising.

**Ihre erklärte Vision: Verdopplung der
Überlebensrate bei Pankreaskarzinom
bis 2020.**

Internet: www.panacan.org

2. Z'Graggen, K. et al.: Das Pankreaskarzinom. Aktuelle
Epidemiologie, Diagnostik, Therapie. Schweiz. Zeitschr On-
kol. 2006; 4: 14–20.

3. Heinrich, St. et al.: Das Pankreaskarzinom. Inzidenz, Pa-
thologie, Diagnostik und Therapie. Schweiz. Zeitschr Onkol.
2011; 2: 20–24.

4. Von Hoff, DD et al.: Results of a randomized phase III tri-
al (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus
gemcitabine alone for patients with metastatic adenocarci-
noma of the pancreas with PET and CA19-9 correlates. AS-
CO 2013; ASCO 2013; JCO 2013; 31, 15S, Part I/II: #116827.

5. Chiorean, EG et al.: CA 19-9 decrease at 8 weeks as a
predictor of overall survival in a randomized phase III trial
(MPACT) of weekly nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine
(G) vs. G alone in patients with metastatic pancreatic cancer
(MPC). ASCO 2013 #117231.

6. Moore, MJ et al.: Prognostic factors of survival in a ran-
domized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel
(nab-P) plus gemcitabine (G) vs. G alone in patients with
metastatic pancreatic cancer (MPC). ASCO 2013 #117471.

Interessenkonflikte: Reisekostenunterstützung durch die
Agentur WeberShandwick Schweiz.