

Jahrestagung 2010 der DGHO

Vortrag mit dem Thema „Studienlage Radiochemotherapie“

In der Fortbildung zum Thema: Inwieweit ist das Pankreaskarzinom medikamentös behandelbar?

Am: 02.10.10, 15.45 Uhr
von: Herrn Dr. Lutz Moser,
Leitender Oberarzt der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Studienlage Radiochemotherapie

Bei primärer Diagnosestellung eines Pankreaskarzinoms liegt zumeist ein fortgeschrittenes Tumorstadium vor. Nur etwa 20% aller Tumoren gelten initial als resektabel, zu 40% liegt ein lokal fortgeschrittener inoperabler Befund vor, bei etwa weiteren 40% aller Patienten liegen bereits Fernmetastasen vor und somit per definitionem eine palliative Situation ([Abbildung 2](#)).

Als Faustregel gilt prognostisch, dass das mediane Überleben mit bester aktuell verfügbarer Therapie für die Gruppe der resektablen Pankreaskarzinome etwa 22 Monate beträgt. Bei lokal fortgeschrittenen inoperablen Tumoren beträgt das mediane Überleben nur mit etwa 11 Monate die Hälfte und für das initial metastasierte Stadium ist die Prognose mit bis zu 6 Monaten medianem Überleben weiter halbiert. Relevante 5-Jahres-Überlebensraten bestehen nur für das resektable Pankreas-Ca, hier mit etwa 22%.

Eine potenzielle Rolle der Strahlentherapie, insbesondere der kombinierten Radiochemotherapie, basiert auf allein lokalen und lokoregionären Effekten. Mögliche Indikationen bestehen somit bei resektablen Tumoren in Form einer neoadjuvanten oder adjuvanten Radiochemotherapie, bei lokal fortgeschrittenen, inoperablen Karzinomen als neoadjuvante oder alleinige Radiochemotherapie ([Abbildung 3](#)).

In der **adjuvanten Situation** sieht die aktuelle S3-Leitlinie aus dem Jahr 2007 nach einer kompletten Resektion (R0) keine Indikation mehr zur Durchführung einer postoperativen Radiochemotherapie, allein bei einer inkompletten R1-Resektion wird die adjuvante kombinierte Radiochemotherapie als eine individuell zu diskutierende Option dargestellt ([Abbildung 4](#)).

Dies mag verwundern, resultiert doch eine hohe Rate lokaler Progression und Rezidive nach alleiniger Operation ([Abbildung 5](#)) und somit hypothetisch die Rationale für eine postoperative lokale Therapie, um hier durch die Verbesserung der lokalen Kontrolle auch einen positiven Einfluss auf die Prognose zu erreichen. Die adjuvante Radiochemotherapie stellte lange Jahre einen Standard in der Therapie des Pankreaskarzinoms dar, bis sie zumindest in Europa sich den Ergebnissen der adjuvanten Mono-Chemotherapie mit Gemcitabine stellen musste.

3 große Metaanalysen haben sich dem Wert der adjuvanten Radiochemotherapie angenommen, wobei mit unterschiedlichen Fragestellungen nahezu dieselben kontrolliert-randomisierten Studien der letzten 3 Jahrzehnte in die Auswertung eingegangen sind. Stocken et al. sah 2005 nach der Auswertung der vorliegenden Studien insgesamt keinen Vorteil für die Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie (Br J Cancer 2005;92:1372-1381). In der adjuvanten Situation konnte aber ein Vorteil für das Überleben

bei inkompletter Resektion zeigen. Diese wurde von Butturini im Jahre 2008 nur noch als möglicher Vorteil der adjuvanten Radiochemotherapie bei R1-Resektion beschrieben, wobei insgesamt in der adjuvanten Situation der alleinigen Chemotherapie (Gemcitabine) eine Standardrolle zukommt ([Abbildung 6](#))(Arch Surg 2008;143:75-83).

Aus strahlentherapeutischer Sicht wurden an den für die Metaanalysen benutzten Studien der 80-er und 90-er Jahre des vorigen Jahrhunderts viel Kritik laut, was die damals verwendete Bestrahlungstechniken, die Therapieschemata und die Dosierungen betrifft. Dennoch konnten in Folge auch neue Studien unter Verwendung moderner Bestrahlungsplanungs- und Bestrahlungstechniken im Vergleich zur alleinigen adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabine keine nachweisbaren Überlebensvorteile zeigen. Dass die adjuvante Radiochemotherapie in den Vereinigten Staaten im Unterschied zu Europa nach wie vor als Therapiestandard gilt, liegt wohl einerseits an den dort strahlentherapeutisch dominierten Studientraditionen und an großen, auch aktuellen, retrospektiven Untersuchungen, u.a. mit Beteiligung der Mayo-Klinik Rochester und des John-Hopkins-Hospitals in Baltimore, die an Hand großer Fallzahlen einen deutlichen Vorteil der adjuvanten Radiochemotherapie versus der alleinigen Operation beschreiben ([Abbildung 7](#)).

[Abbildung 8](#) zeigt eine Übersicht der großen international verfügbaren randomisierten Studien zur adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms (Gutt et al., Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2009;6:38-46), die letztlich für die alleinige adjuvante Chemotherapie mit einem medianen Überleben von 22 Monaten die Richtschnur im Vergleich der unterschiedlichen Therapiemodalitäten darstellt. Bemerkenswert sind dabei die relativ schlechten Tumorcharakteristika der Patienten in der CONKO-001-Studie mit einer sehr hohen Rate lokal fortgeschrittener Tumoren und mit 71% der höchsten Rate an positiven Lymphknoten im Vergleich mit den anderen dargestellten Studien. Eine als initiale Phase-II/III-Studie geplante Untersuchung der EORTC, die den Wert einer Radiochemotherapie mit Gemcitabine im Vergleich zur alleinigen adjuvanten Gemcitabine-Chemotherapie vergleichen sollte, musste nach Abschluss der Phase-II mit insgesamt 90 Patienten wegen Schwierigkeiten der Rekrutierung leider abgebrochen werden. Auf dem ASCO-Kongress im Jahre 2009 wurde bei einem medianen follow-up von 27,1 Monaten dieser Studie kein Vorteil der kombinierten Radiochemotherapie im Hinblick auf die Prognose gesehen, bei allerdings erhöhter Nebenwirkungsrate. Bemerkenswert ist dennoch, dass die Lokalrezidivrate in der Gruppe der Radiochemotherapie nur etwa die Hälfte der Rate bei alleiniger Chemotherapie betrug. Inwieweit dies Auswirkungen auf die Lebensqualität und den weiteren Verlauf der Erkrankung hatte, ist bisher nicht gezeigt worden ([Abbildung 9 und 10](#)).

Somit lässt sich für die adjuvante Situation schlussfolgern, dass derzeit an Hand der vorliegenden kontrolliert randomisierten Studien die alleinige adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabine unverändert als Therapiestandard gelten muß. Der potenzielle Vorteil der kombinierten Radiochemotherapie, insbesondere nach R1-Resektion sollte in Studien weiter gegen die alleinige Chemotherapie überprüft werden.

Beim lokal fortgeschrittenen, initial nicht fernmetastasierten Pankreas-Ca in der **inoperablen Situation** hat die kombinierte Radiochemotherapie beim medianen Überleben der alleinigen Chemotherapie gegenüber einen geringen Vorteil aufzuweisen, ist aber behaftet mit einer relevant höheren Toxizität im Bereich des Gastrointestinaltraktes mit Emesis und Diarrhoe und einer zusätzlich ausgeprägt erhöhten Rate einer hämatologischen Toxizität im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie. Somit gilt die Chemotherapie hier als Therapie der ersten Wahl, wobei sich die Ergebnisse eventuell anschließend bei fehlender Progression durch eine sich anschließende Radiochemotherapie bei Patienten in gutem Allgemeinzustand verbessern lassen (Huguet et al. J Clin Oncol 2007;25:326-331).

Interessant, vielmehr enttäuschend sind Studiendaten einer Münchener Arbeitsgruppe (Wilkowski et al., Br J Cancer 2009;101:1853-9), die durch eine Intensivierung der simultanen Chemotherapie unter Hinzunahme von Gemcitabine und Cisplatin im Vergleich zur Radio-

chemotherapie mit 5-FU und zur Gemcitabine-Monotherapie keinen Überlebensvorteil nachweisen konnten ([Abbildung 11](#)).

In den vergangenen Jahren wird wurde das Konzept der **neoadjuvante Radiochemotherapie** auch auf das Pankreaskarzinom übertragen. Dieses Konzept transferiert mögliche Rationale von Erfahrungen bei anderen Tumorentitäten auf das therapeutisch schwer anzugehende Pankreaskarzinom. Zum einen könnte hierdurch eine präoperative Tumorregression (downstaging/downsizing) resultieren und somit bei grenzwertig operablen Tumoren eine Operation erst möglich werden, sowie eine höhere Rate kompletter Resektionen erreicht werden mit bekannt prognostischem Benefit. Eine mögliche weitere Rationale könnte ebenso eine Reduktion der Lokalrezidivrate, ähnlich der Situation beim Rektumkarzinom sein. Denkbar wäre auch eine Verbesserung der Überlebensraten auf Grund der frühen systemischen Behandlung im Vergleich zur adjuvanten Situation, bei der ein hoher Anteil der Patienten wegen postoperativer Komplikationen keiner adjuvanten Therapie mehr zugeführt werden kann. Eine neoadjuvante Radiochemotherapie vermag auch die lokalen Nebenwirkungen, insbesondere lokalen Spätnebenwirkungen zu reduzieren, da hier nicht eine Bestrahlung der operativen Anastomose erfolgt.

Basis für das Konzept der neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Pankreaskarzinom ist eine Studie von Snady et al. aus dem Jahr 2000 (*Cancer* 89:314-327), die einen Überlebensvorteil der kombinierten Radiochemotherapie im Vergleich der Resektion als initiale Therapie bei Patienten mit regional begrenztem Pankreaskarzinom zeigte. Bemerkenswert ist hier, dass bei den insgesamt 159 Patienten, diejenigen mit primär nicht resektablen Tumoren und neoadjuvanter Behandlung bessere Überlebensraten aufwiesen als die eigentlich prognostisch günstigeren resektablen Tumoren die initial operiert und anschließend adjuvant behandelt wurden ([Abbildung 13](#)).

In weitere Folge sind dann einige Phase-II-Studien mit guten Überlebensraten zur neoadjuvanten Radiochemotherapie veröffentlicht worden (eine Auswahl zeigt [Abbildung 14](#)). Ein ausführliches systematisches Review und Metaanalyse von Gillen et al. im Jahre 2010 (*PLoS Med.* 2010;7:e10002679) zum Wert der neoadjuvanten Radiochemotherapie beschreibt über alle untersuchten Studien zumindest bei 33% aller Patienten eine komplette oder partielle Remission, bei 44% einen stabilen Befund und bei 21% einen Tumorprogress ([Abbildung 15 bis 19](#)).

Eine neoadjuvante Radiochemotherapie führte in der Gruppe primär resektabel geltender Tumoren zu einer Resektionsrate von 73,6% und einer resektablen R0-Resektionsrate aller operierten Patienten von 82,1%. Bei primär als nicht resektabel geltenden Situationen konnten ein Drittel aller Patienten nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie operiert werden, wobei hier sogar eine R0-Resektionsrate von 79,2% dokumentiert ist. Dies hat auch direkte Folgen für die Überlebensraten, da der Anteil der Patienten die durch die neoadjuvante Radiochemotherapie resektabel wurden nun ein medianes Überleben von 20,5 Monaten aufwiesen und somit prognostisch nahezu Patienten entsprechen die initial operiert werden können ([Abbildung 19](#)). Diese Ergebnisse werden durch eine weitere aktuelle Übersichtsarbeit gestützt (Morganti et al. 2010 *Ann Surg Oncol* 17:194-205).

Zumindest beim lokal fortgeschrittenen inoperablen Pankreaskarzinom liegen Ergebnisse einer randomisierten Studie vor, die als Induktionstherapie die kombinierte Radiochemotherapie mit einer alleinigen präoperativen Gemcitabine-Therapie verglich (Chauffert et al. 200 *AnnOncol* 19:1592-1599). Hier zeigte sich für die Gabe von Gemcitabine ein Vorteil im Überleben (medianes Überleben 13 Monate vs. 8,6 Monate, $p = 0,03$) bei erhöhter Toxizität im Arm der kombinierten Radiochemotherapie ([Abbildung 20 und 21](#)).

Für 2011 werden erste Ergebnisse einer deutschen Phase-II-Studie der ARO/AIO/CAO erwartet, die bei operablen Pankreaskarzinomen das Vorgehen mit initialer Operation mit

neoadjuvanten Radiochemotherapie (Cisplatin- und Gemcitabine-haltig) vergleicht. In beiden Armen erfolgte dabei die adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabine ([Abbildung 22](#)).

Zusammenfassend wird die Leitlinie zur Therapie des Pankreaskarzinoms aus dem Jahr 2007 für die Indikationen zur Radiochemotherapie bestätigt, wenn auch neue Studien zur neoadjuvanten Therapie vielversprechend sind und durch systematische Reviews unterstützt eine potente Rolle der Radiochemotherapie in dieser Therapiesequenz demonstrieren. Hier müssen nun durch kontrollierte randomisierte Studien der Wert auch gegen eine alleinige systemische Induktionstherapie weiter untersucht werden.