

Neue Daten zum Pankreaskarzinom

Rainer Fietkau^a Volker Heinemann^b Helmut Oettle^c Wolfram Trudo Knoefel^d
Andrea Tannapfel^e

^a Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinik Erlangen,

^b Klinikum Großhadern, Medizinische Klinik III, Universität München,

^c Charité Zentrum für Tumormedizin, Berlin & Onkologische Schwerpunktpraxis, Friedrichshafen,

^d Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf,

^e Institut für Pathologie, Ruhr-Universität Bochum, Deutschland

Schlüsselwörter

Pankreaskarzinom · R-Klassifikation · Radiochemotherapie · Adjuvante Therapie · Gemcitabin · Erlotinib · «High-Volume»-Pankreaszentren

Zusammenfassung

Beim Pankreaskarzinom zeigt sich eine auffällige Diskrepanz zwischen der angegebenen R0-Resektionsrate und dem klinischen Langzeitergebnis. Deshalb erscheint es notwendig, hier zusätzliche Parameter zu finden, die besseren prognostischen Wert besitzen. Auffällig ist die innerhalb der Studien unterschiedliche Anwendung der R-Klassifikation. Wichtig erscheint, die Standards der histopathologischen Aufarbeitung zu überprüfen und zu der klassischen R-Klassifikation zurückzukehren, gegebenenfalls entsprechend den Erfahrungen beim Rektumkarzinom einen «zirkumferentiellen Resektionsrand» einzuführen. Um ein optimales Langzeitüberleben zu erzielen, ist ein Abstand zwischen Tumor und Resektionsrand von >1,0 oder gar >1,5 mm erforderlich. Zu wenige Patienten mit Gefäßinvasion werden operativ saniert, obwohl die Infiltration der Pfortader und der Vena mesenterica superior nach den S3-Leitlinien kein Ausschlusskriterium ist. Mit «High-Volume»-Pankreaszentren könnte eine Qualitätsverbesserung erreicht werden. Der Stellenwert der Radiochemotherapie (RCT) in der perioperativen Situation wird derzeit in mehreren großen Studien überprüft. Die adjuvante Chemotherapie ist Standard und im klinischen Alltag etabliert.

Key Words

Pancreatic cancer · R classification · Radiochemotherapy · Adjuvant therapy · Gemcitabine · Erlotinib · 'High-volume' pancreas centers

Summary

New Data on Pancreatic Cancer

In pancreatic cancer there is a marked discrepancy between the recorded R0 resection rates and the long-term clinical outcome. Therefore, it seems to be necessary to find additional parameters that will be of more prognostic value here. Differences in how the R classification is applied within the studies are conspicuous. It would seem important to examine standards in histopathological preparation and to return to the 'classical' R classification and, if appropriate, in line with experiences in rectum cancer, to introduce a 'circumferential resection margin'. To obtain optimum long-term survival, a distance of >1.0 mm or even >1.5 mm between tumor and resection margin is required. In too few patients with vascular invasion is the tumor properly removed surgically, even though infiltration of the portal vein or the superior mesenteric vein is not an exclusion criterion according to the S3 guideline. An improvement in the quality of treatment might be achieved by establishing 'high-volume' pancreas centers. The value of perioperative radiochemotherapy (RCT) is currently being examined in several large studies. Adjuvant chemotherapy is standard and is well established in routine clinical practice.

Bedeutung der R-Klassifikation

Die Prognose von Patienten mit Pankreaskarzinom ist nach wie vor unbefriedigend, selbst dann, wenn eine Resektion des Tumors unter kurativer Absicht möglich ist. Und obwohl in den meisten Studien eine vollständige Resektion (R0-Resektion) bei der Mehrzahl der Patienten angegeben wird, ist die Prognose ungünstig. Diese Diskrepanz zwischen dem Urteil des Pathologen und dem klinischen Langzeitergebnis weist darauf hin, dass sicherlich Tumor in situ belassen wurde, obwohl der Resektionsrand tumorfrei befundet wurde [1]. Eine mögliche Ursache hierfür sind – neben der Biologie des Pankreaskarzinoms – fehlende Standards bei der Aufarbeitung des Resektats und eine fehlerhafte Anwendung der R-Klassifikation.

Inzwischen wurden Studien publiziert, die zeigen, dass die R-Klassifikation bedeutungslos ist [2]. Daraus ergeben sich Diskussionen in Tumorboards, ob z.B. eine radikale Operation des Pankreaskarzinoms nach Whipple noch zeitgemäß ist. Vor diesem Hintergrund ist es notwendig, die Standards der histopathologischen Aufarbeitung zu überprüfen und die R-Klassifikation korrekt anzuwenden. R0 (kurative Resektion) bedeutet, dass der Resektionsrand definitiv frei von Tumorzellen ist. Reicht der Tumor bis auf eine Entfernung von ≤ 1 mm an einen Resektionsrand heran, handelt es sich trotzdem um eine R0-Resektion [3]. Prinzipiell kann überlegt werden, hier den Abstand der Tumorzellen zum Resektionsrand im Befund anzugeben. Darüber hinaus kann – in Analogie zum Rektumkarzinom – das Konzept des «zirkumferentiellen Resektionsrandes (CRM)» angewendet werden. Hier kann, bei R0 und einem Abstand der Tumorzellen von weniger als 1 mm vom Resektionsrand, der CRM positiv diagnostiziert werden. Wichtig ist aber, dass der CRM (retropankreatisch, Gefäßebene) komplett histologisch aufgearbeitet wird, da hier erfahrungsgemäß die R1-Wahrscheinlichkeit am höchsten ist.

Die Frage, wie groß der Abstand der Tumorzellen vom Resektionsrand sein muss, um prognostisch diskriminierend zu sein, wird in der Literatur unterschiedlich beantwortet. In einer Studie mit 365 Patienten konnte gezeigt werden, dass sogar ein Abstand von $>1,5$ mm notwendig ist, um ein optimales Langzeitüberleben zu erzielen [4]. Bei konsequenter Anwendung des standardisierten «Leeds Protokolls» der histopathologischen Aufarbeitung (LEEPP) lag die R1-Resektionsrate beim Pankreaskarzinom bei 82%, und der R-Status korrelierte in hochsignifikanter Weise mit dem Überleben der Patienten ($p = 0,006$) [5].

Eine Nachresektion bei zunächst vorliegendem R1-Status im intraoperativen Schnellschnitt verbessert die Prognose nicht, auch wenn durch die Nachresektion ein R0-Status erzielt wird [6]. Als Ursache hierfür werden tumorspezifische Faktoren angegeben, wie die biologische Aggressivität. Diese Daten unterstreichen die Forderung nach einer möglichst vollständigen Resektion und nach einer intensiven perioperativen Therapie zur Verbesserung der Langzeitprognose.

Stellenwert der Radio(chemo)therapie ...

... in der adjuvanten Situation

Nach erfolgter Resektion des Pankreaskarzinoms ist eine adjuvante Chemotherapie inzwischen Standard, denn der hierdurch erzielte Überlebensvorteil ist erwiesen [7]. Ob eine adjuvante Radiochemotherapie (RCT) Vorteile bietet, wird derzeit untersucht. Bisher vorliegende Studien konnten keinen signifikanten Nutzen der zusätzlichen postoperativen Radiotherapie belegen [7]. Allerdings weist die Subgruppenanalyse einer Metaanalyse aus dem Jahr 2005 darauf hin, dass die adjuvante RCT für R1-resezierte Patienten durchaus sinnvoll sein könnte, um die lokale Tumorkontrolle zu verbessern [8]. Eine amerikanische retrospektive Studie kam dagegen zu dem Schluss, dass auch Lymphknoten-positive Patienten von einer postoperativen RCT profitieren, wobei hier nicht mit einer adjuvanten Chemotherapie verglichen wurde, sondern die Vergleichsgruppe erhielt postoperativ keine weitere Behandlung [9]. Eine prospektive Studie, in der die Patienten postoperativ entweder nur Gemcitabin oder Gemcitabin gefolgt von einer RCT erhalten, wird derzeit durchgeführt.

... in der Neoadjuvanz

Der Vergleich von präoperativer versus postoperativer versus keiner Radio(chemo)therapie anhand der Daten von mehr als 13 000 Patienten (Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Datenbank) zeigte einen klaren Überlebensvorteil für die neoadjuvant behandelten Patienten. Patienten ohne jegliche Radiotherapie wiesen das schlechteste Ergebnis auf [10].

In einer Pilotstudie der Universität Erlangen [11] führte die präoperative RCT dazu, dass Patienten reseziert werden konnten, deren Tumoren ohne RCT vermutlich irresektabel gewesen wären. Das mediane Gesamtüberleben dieser vorbehandelten, zunächst irresektablen Patienten betrug 54 Monate, das der sofort resezierten Patienten nur 21 Monate. Wenngleich der Unterschied aufgrund der kleinen Fallzahl nicht statistisch signifikant war, führte das Ergebnis doch zu der Konzeption einer randomisierten Studie. Diese prospektive, randomisierte Multicenterstudie wird von der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO), der Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie (ARO) und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) gemeinsam getragen und untersucht die multimodale Therapie beim primär resektablen Pankreaskarzinom.

... beim primär inoperablen Pankreaskarzinom

Die Daten zum lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen Pankreaskarzinom sind widersprüchlich. Eine große Phase-III-Studie wurde vorzeitig beendet, weil im experimentellen Arm (RCT) schlechtere Gesamtüberlebenszeiten erreicht wurden als mit der Gemcitabin-Monotherapie [12]. Eine retrospektive gepoolte Analyse mehrerer französischer Studien

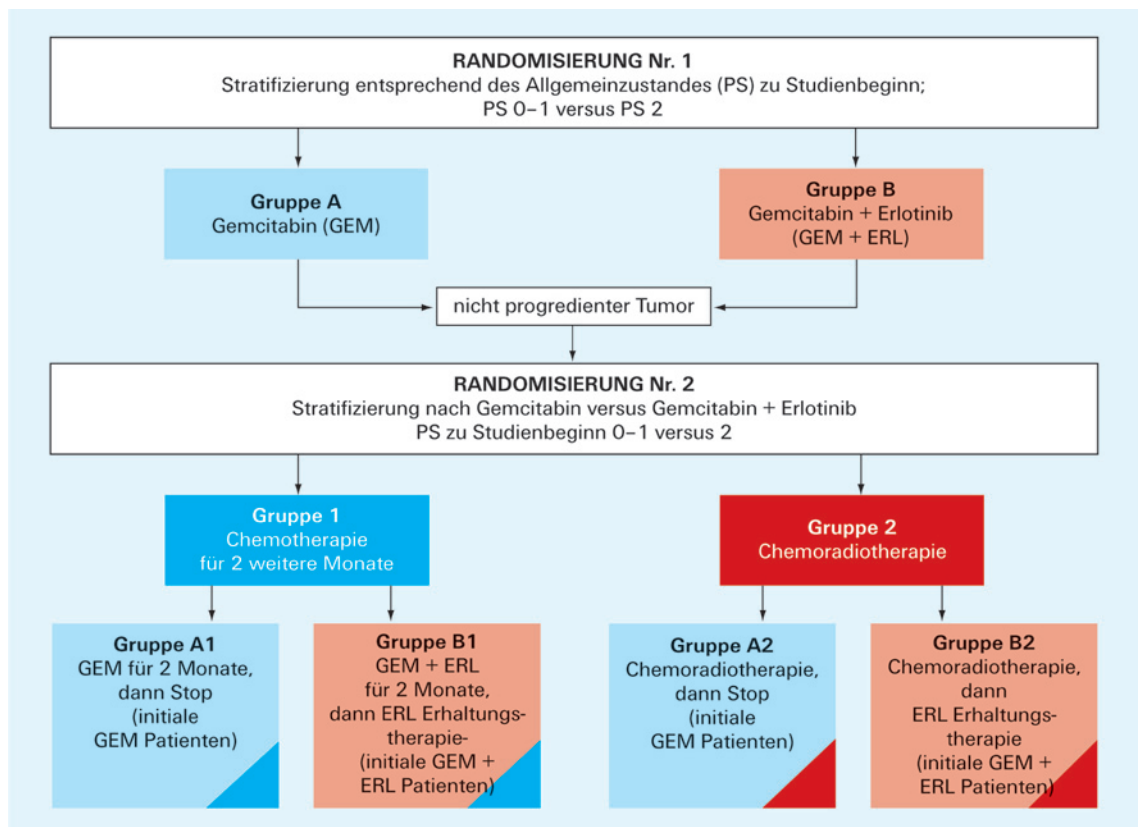


Abb. 1. Design der Pankreaskarzinom-Studie GERCOR LAP 07 (nach Triano et al. [21]).

kam dagegen zu dem Ergebnis, dass die RCT nach einer Induktionschemotherapie zu einem signifikant besseren Langzeitüberleben führt als die Fortführung der alleinigen Chemotherapie [13]. Eine randomisierte US-amerikanische Phase-III-Studie untersuchte das umgekehrte Vorgehen: zuerst eine RCT gefolgt von 5 Zyklen Gemcitabin. Im Vergleichsarm wurden insgesamt 7 Zyklen Gemcitabin verabreicht. Die Studie musste wegen zu langsamer Rekrutierung vorzeitig geschlossen werden. Dennoch war das Langzeitüberleben im RCT-Arm signifikant besser als unter der alleinigen Chemotherapie [14].

Derzeit werden 2 große Studien beim lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen Pankreaskarzinom durchgeführt bzw. geplant. In der multinationalen GERCOR LAP 07 Studie, deren Design aus den erwähnten GERCOR-Studien [13] hervorging, erhalten die Patienten randomisiert entweder Gemcitabin oder Gemcitabin plus den Tyrosinkinase-Hemmer Erlotinib. Ist der Tumor nach dieser Induktionstherapie nicht progredient, wird nach einer zweiten Randomisierung entweder die Chemotherapie fortgesetzt oder eine RCT durchgeführt. Danach werden die Gruppen nochmals aufgesplittet und ein Teil der Patienten erhält eine Erlotinib-Erhaltungstherapie (Abb. 1).

In der geplanten deutschen Studie Charité Onkologie (CONKO)-007 erhalten Patienten mit nicht sicher resektablem Pankreaskarzinom (ohne Fernmetastasen) zunächst 2 Zyklen Gemcitabin plus Erlotinib. Danach erfolgt ein Restaging. Im Anschluss daran wird randomisiert und entweder eine

RCT verabreicht oder die Gemcitabin/Erlotinib-Therapie fortgesetzt. Ist danach eine Resektion möglich, wird operiert. Postoperativ wird nach den aktuell gültigen Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft weiterbehandelt. Falls nicht reseziert werden kann, erfolgt eine Gemcitabin/Erlotinib-Therapie bis zum Progress (Abb. 2).

Adjuvante Chemotherapie des Pankreaskarzinoms

In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde nach der Resektion eines Adenokarzinoms des Pankreas generell eine 5-Fluorouracil (5-FU)-basierte RCT verabreicht. Die Patienten erhielten zusätzlich entweder 5-FU oder Gemcitabin vor und nach der RCT. Im Gemcitabin-Arm konnte gegenüber dem 5-FU-Arm eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden, die im Gesamtkollektiv grenzwertig, bei den Patienten mit Pankreaskopfkarzinom aber klar signifikant war [15]. In der deutsch-österreichischen Phase-III-Studie CONKO-001 wurde bei R0- oder R1-resezierten Patienten adjuvant Gemcitabin verabreicht oder nur nachbeobachtet. Sowohl das krankheitsfreie als auch das Gesamtüberleben konnten durch die adjuvante Therapie signifikant verbessert werden [16]. Nach 5 Jahren lebten noch 21% der mit Gemcitabin behandelten, aber nur noch 9% der allein nachbeobachteten Patienten. Eine aktuelle britische Phase-III-Studie verglich bei R0- oder R1-resezierten Patienten in der Adjuvanz Gemcitabin mit 5-FU. Progressionsfreies und

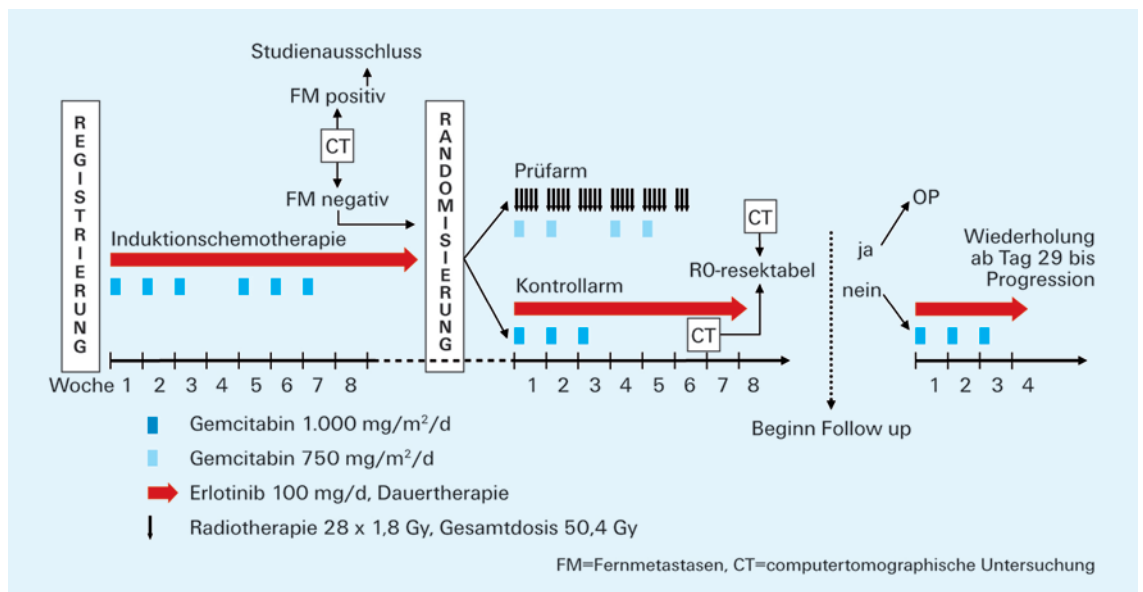


Abb. 2. Design der Pankreaskarzinom-Studie CONKO-007.

Gesamtüberleben waren in den beiden Studienarmen nahezu identisch (Hazard Ratio (HR) = 0,95 bzw. 0,94).

Neue Studien in der Adjuvanz prüfen die Integration zielgerichteter Substanzen. So wird in einer Studie bei Patienten mit R0-reseziertem Adenokarzinom des Pankreas postoperativ randomisiert entweder Gemcitabin oder Gemcitabin plus Erlotinib verabreicht. Eine andere Studie prüft bei R1-resezierten Patienten Gemcitabin versus Gemcitabin plus Sorafenib.

S3-Leitlinie versus Behandlungsrealität

Die S3-Leitlinie Pankreaskarzinom aus dem Jahr 2007 sagt klar, dass nach der R0-Resektion im UICC (Union internationale contre le cancer)-Stadium I–III eine Indikation zur adjuvanten Chemotherapie besteht. Für die Entscheidung zur adjuvanten Therapie spielen Risikofaktoren keine Rolle, und es gibt auch keine generelle Altersbeschränkung [17]. Wie eine nationale Umfrage von CAO und AIO unter ihren Mitgliedern deutlich macht (allerdings wurden nur 16% der Fragebögen zurückgesandt), wird nach der R0-Resektion in etwa 80% der Fälle tatsächlich eine adjuvante Therapie durchgeführt. In der Regel wird Gemcitabin verabreicht [18]. Nach einer R1-Resektion erhalten fast alle Patienten eine adjuvante Therapie. In etwa 50–70% der Fälle wird Gemcitabin gegeben. Die anderen Patienten erhalten ein anderes Regime oder eine RCT.

Eine neoadjuvante Therapie sollte, so die Leitlinie, derzeit nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen. In der Praxis wird in 75% der Fälle auch so vorgegangen. Nur in 3% der Antwortbögen wurde die neoadjuvante Therapie bereits als Standard bezeichnet, in weiteren 18% der Fälle wurde ein individuelles Vorgehen angegeben. Wird neoadjuvant behandelt, dann in zwei Drittel der Fälle mit RCT.

Die RCT beim lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen Pankreaskarzinom ist derzeit nicht Standard. Ihr möglicher

Nutzen, so die Leitlinie, ist aber für solche Patienten gegeben, bei denen ein fraglich resektables Pankreaskarzinom vorliegt. In der Praxis setzen 52% der Befragten beim lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen Pankreaskarzinom eine Chemotherapie ein, 17% entscheiden sich für die RCT, weitere 5% für ein sequenzielles Vorgehen aus Chemotherapie plus RCT. Wird palliativ chemotherapiert, dann erfolgt in zwei Drittel der Fälle eine Kombinationschemotherapie, wenn der Allgemeinzustand der Patienten es zulässt. Die am häufigsten verwendeten Kombinationsregime sind die in der S3-Leitlinie mit dem Evidenzgrad A und der Evidenzstärke 1 bewerteten Kombinationen Gemcitabin/Erlotinib sowie Gemcitabin/Oxaliplatin. Dieses Vorgehen ist damit weitgehend leitlinienkonform.

Auch aus chirurgischer Sicht sind wesentliche Punkte der S3-Leitlinie fest im klinischen Alltag etabliert. Zu den strittigen Punkten gehören die Diskussion um die Aggressivität der R0-Resektion und die Frage der Beurteilung der retroperitonealen Absetzung. Auffällig ist, dass zu wenige Patienten mit Gefäßinvasion operativ saniert werden. Nach den Leitlinien ist die Infiltration der Pfortader und der Vena mesenterica superior kein Ausschlusskriterium; der Tumor wird dadurch nicht irresektabel. An den meisten Kliniken ist die Operationsfrequenz beim Pankreaskarzinom aber sehr niedrig, so dass oft die Erfahrung fehlt, solche Eingriffe regelhaft durchzuführen. Aus diesem Grund wird empfohlen, «High-Volume»-Pankreaszentren zu gründen, um auf diese Weise eine Qualitätsverbesserung zu erreichen [19, 20].

Disclosure Statement

The authors were speakers at the meeting and contributors to the publication 'X. Interdisziplinärer Expertenworkshop "Gastrointestinale Tumore", Schlossgut Oberambach, Münsing', sponsored by Roche Pharma AG.

Literatur

- 1 Verbeke CS, et al.: Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer – are we there yet? *Histopathology* 2008;52:787–796.
- 2 Raut CP, et al.: Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007;246:52–60.
- 3 Campbell F, et al.: Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. *Histopathology* 2009;55:277–283.
- 4 Chang DK, et al.: Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2855–2862.
- 5 Menon KV, et al.: Impact of margin status on survival following pancreaticoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEEPP). *HPB (Oxford)* 2009;11:18–24.
- 6 Hernandez J, et al.: Survival after pancreaticoduodenectomy is not improved by extending resections to achieve negative margins. *Ann Surg* 2009;250:76–80.
- 7 Ghaneh P, et al.: Neoadjuvant and adjuvant strategies for pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:297–305.
- 8 Stocken DD, et al.: Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005;92:1372–1381.
- 9 Merchant NB, et al.: Adjuvant chemoradiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: who really benefits? *J Am Coll Surg* 2009;208:829–838; discussion 838–841.
- 10 Stessin AM, et al.: Neoadjuvant radiation is associated with improved survival in patients with resectable pancreatic cancer: an analysis of data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1128–1133.
- 11 Golcher H, et al.: Preoperative chemoradiation in adenocarcinoma of the pancreas. A single centre experience advocating a new treatment strategy. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:756–764.
- 12 Chauffert B, et al.: Phase III trial comparing initial chemoradiotherapy (intermittent cisplatin and infusional 5-FU) followed by gemcitabine vs. gemcitabine alone in patients with locally advanced non metastatic pancreatic cancer: A FFCD-SFRO study. *J Clin Oncol* 2006 ASCO Ann Meeting Proc I 2006;24(suppl):18s, abstr 4008.
- 13 Huguet F, et al.: Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007;25:326–331.
- 14 Loehrer PJ, et al.: A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201. *J Clin Oncol* 2008;26(suppl):abstr 4506.
- 15 Regine WF, et al.: Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1019–1026.
- 16 Neuhaus P, et al.: CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 2008;26(suppl): abstr LBA4504.
- 17 Adler G, et al.: S3-Leitlinie «Exokrines Pankreaskarzinom» 2007. *Z Gastroenterol* 2007;45:487–523.
- 18 Boeck S, et al.: Current oncological treatment of patients with pancreatic cancer in Germany: results from a national survey on behalf of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie and the Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie of the German Cancer Society. *Oncology* 2009;77:40–48.
- 19 Birkmeyer JD, et al.: Hospital volume and late survival after cancer surgery. *Ann Surg* 2007;245:777–783.
- 20 Birkmeyer JD, et al.: Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128–1137.
- 21 Triano LR, et al.: New developments in the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *JOP* 2009;10:366–372.