Tumormarker als Prädiktor für das 5-Jahres-Überleben beim Pankreaskarzinom

In der RTOG 9704-Studie wurde erstmals bei Pankreaskarzinompatienten, die nach der Resektion eine adjuvante Chemoradiotherapie erhielten, prospektiv der Tumormarker CA 19-9 bestimmt. Nun wurde die Aussagekraft der postoperativen Serumspiegel des Tumormarkers als Prädiktor für das Gesamtüberleben untersucht.

Das Pankreaskarzinom (PC) steht in den USA auf Platz 5 der Liste der häufigsten tödlich verlaufenden Tumorerkrankungen. Verschiedene Therapieansätze wie adjuvante Chemotherapien und Strahlenbehandlung nach der kurativen Resektion wurden mit dem Ziel unternommen, die Prognose dieser Patienten zu verbessern. So wurden bspw. in der deutschen CONKO-001-Studie nur Patienten mit einem Serumlevel des PC-spezifischen Tumormarkers CA 19-9 unter 90 U/mL behandelt. Hier führten sechs Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis verglichen mit Placebo immerhin zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens nach Behandlung mit dem Nukleosid-Analogon – wenn auch nicht signifikant. In der RTOG 9704-Studie der Radiation Thera-

py Oncology Group wurde die kontinuierliche Infusion von 5-Fluorouracil mit einer Gemcitabin-basierten Therapie vor und nach der konformalen Radiotherapie bei PC-Patienten nach der Resektion untersucht. Ein sekundärer Endpunkt war die prospektive Bedeutung des postoperativen Serum-CA 19-9-Wertes.

Adam Berger und Kollegen analysierten die Daten nach einem Follow-up von fünf Jahren: 385 Patienten eigneten sich für die Bestimmung des Serum-Tumormarkers, davon 87 % mit Tumoren im Caput pancreatis. Die CA 19-9-Expression wurde als dichotomisierte Variable (≤ 90 U/mL vs > 90 U/mL) analysiert. Sowohl univariate wie multivariate Analysen offenbarten ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben für Patienten mit einem CA 19-9 über 90 U/mL. Für Patienten im

Gemcitabin-Arm mit einem Tumormarker-Wert unter 90 U/mL lag das mediane Gesamtüberleben bei 21 Monaten. Bei Tintern über diesem Limit verringerte es sich auf zehn Monate. Patienten mit qualitätsgesicherter RT und einem niedrigeren CA 19-9-Wert profitierten mit einem weiter verbesserten medianen Gesamtüberleben und günstigerer 5-Jahres-Überlebensrate (24 Monate bzw. 34 %). Zum Vergleich: In der CONKO-001-Studie wurden für den Gemcitabin-Arm ein medianes Überleben von 22 Monaten und eine Überlebensrate nach fünf Jahren von 21 % ermittelt.

Fazit: Die Expression von CA 19-9 kann als wichtiges Selektionskriterium für eine adjuvante Chemotherapie dienen. Bei PC-Patienten, die postoperativ eine adjuvante Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis erhalten, ist ein Serumspiegel des Tumormarkers von unter 90 U/mL mit einem sehr deutlich verbesserten Gesamtüberleben verbunden.

Wolfgang Zimmermann

Berger AC et al. Five year results of US Intergroup/RTOG 9704 with postoperative CA 19-9 ≤ 90 U/mL and comparison to the CONKO-001 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(3):e291-7.

Sorafenib ohne Wirkung bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom

Für die Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms gibt es bisher noch keinen akzeptierten Kombinationspartner für den Standard Gemcitabin. Auch die Kombination mit Sorafenib bringt nicht den erhofften Fortschritt.

In zahlreichen klinischen Studien wurden Kombinationen von Gemcitabin mit zytotoxischen und zielgerichteten Therapeutika untersucht. Signifikante und auch klinisch relevante Vorteile gegenüber der Gemcitabin-Monotherapie ergaben sich bisher bei keiner der getesteten Kombinationen. Da Pankreaskarzinome häufig KRAS-Mutationen aufweisen, bietet sich als ein Kombinationspartner der Multikinase-Inhibitor Sorafenib an. Er beeinflusst RAS-abhängige und angiogenetische Signalwege und zeigte in präklinischen und in einer Phase-I-Studie zum Pankreaskarzinom vielversprechende Ergebnisse.

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie erhielten 102 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinom des Pankreas insgesamt drei achtwöchige Gemcitabin-Zyklen (1.000 mg/m² Gemcitabin i. v. 1-mal pro Woche, Therapiepausen nach der siebten Woche im ersten und nach der dritten und siebten Woche im zweiten und dritten Zyklus) sowie randomisiert entweder kontinuierlich 200 mg Sorafenib (zwei Tabletten 2-mal täglich) oder entsprechend Placebo. Primäres Studienziel war das progressionsfreie Überleben (PFS).

In der Gruppe unter Gemcitabin/Placebo betrug das mediane PFS 5,7 Monate und die 6-Monats-PFS-Rate 48 %, für Gemcitabin/Sorafenib 3,8 Monate bzw. 33 % ($p = 0,902$, stratifizierter log-rank-Test). Die Gesamtüberlebensdauer lag in der Gemcitabin/Placebo-Gruppe bei 9,2, in der Gemcitabin/Sorafenib-Gruppe bei acht Monaten ($p = 0,231$, log-rank-Test). Die Responderaten waren mit 19 und 23 % vergleichbar.

Fazit: Bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom hat die zusätzliche Gabe von Sorafenib keine therapeutischen Vorteile gegenüber der Monotherapie mit dem Standardtherapeutikum Gemcitabin, resümieren die Autoren.

Barbara Kreutzkamp

Gonçalves A et al. BAYPAN study: A double-blind phase III randomized trial comparing gemcitabine plus sorafenib and gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol.* 2012;23(11):2799-805.