

ASCO 2009

Prädiktive Marker für die Behandlung gastrointestinaler Tumorerkrankungen

Jörg Trojan

Der diesjährige Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) stand ganz unter dem Motto «personalizing cancer care». Vor dem Hintergrund steigender Tumorinzidenzen und Therapiekosten ist es zwingend erforderlich, sogenannte prädiktive Marker zu kennen, die das therapeutische Ansprechen auf bestimmte Substanzen vorhersagen können.



Prof. Dr. med.
Jörg Trojan

Im klinischen Alltag bereits etablierte Beispiele sind zum Beispiel das bessere Ansprechen von Patienten mit einem Nicht-plattenepithelkarzinom der Lunge auf Pemetrexed, die Anwendung von Trastuzumab ausschliesslich bei Patientinnen mit HER2-überexpres-

siertem Mammakarzinom oder die Einschränkung der Indikation von Cetuximab und Panitumumab auf Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit einem KRAS-Wildtyp-Status. Konsequenterweise wurde unter diesem Motto der Science of Oncology Award, die wichtigste Auszeichnung der ASCO, an Bert Vogelstein verliehen. Vogelstein hat durch seine Forschung wesentlich zum Verständnis der molekularen Tumorgenese des kolorektalen Karzinoms und anderer Tumorerkrankungen beigetragen und so den Grundstein für vielfältige translationale Forschungsansätze gelegt. Er machte in seiner beeindruckend einfachen Rede deutlich, dass wir heute in der Lage sind, alle relevanten Veränderungen des Tumorgens nachzuweisen. Basierend auf diesem Kenntnis sollte es daher irgendwann einmal möglich sein, individualisierte Therapiekonzepte mit deutlich erhöhter Wirksamkeit anzuwenden, so Vogelstein.

Der folgende Artikel fasst die aktuellen Daten zusammen, die auf dem diesjährigen Kongress zur Therapie von gastrointestinalen Tumorerkrankungen vorgestellt wurden. Die Zusam-

menfassungen der vorgestellten Präsentationen sind unter www.asco.org frei zugänglich.

Kolorektales Karzinom

Früherkennung und Tumornachsorge

Um die Akzeptanz der Darmkrebsfrüherkennung weiter zu steigern, wurde die CT- oder MR-Kolonografie entwickelt. Eine Erstattung durch die Versicherungsträger ist nur in begründeten Einzelfällen möglich. Eine Umfrage unter 2600 Teilnehmern, die sich einer Früherkennung sowohl mittels CT-Kolonografie als auch Koloskopie unterzogen, machte deutlich, dass die initiale Akzeptanz der radiologischen Untersuchung höher ist. Aufgrund des kürzeren Kontrollintervalls (5 Jahre) würden jedoch deutlich mehr Teilnehmer eine erneute Koloskopie in zehn Jahren bevorzugen (Siewert et al., J Clin Oncol 2009; 27: 18s, A-4054). Eine weitere interessante Arbeit untersuchte die Rezidivrate und Therapieoptionen bei Patienten mit einem frühen UICC-Stadium (I und IIa), die in Analogie zu lokal fortgeschrittenen Stadien (IIb und III) nachbetreut wurden (Tsikitis et al., J Clin Oncol 2009; 27: 18s, A-4015). Die Rezidivraten nach fünf Jahren waren erwartungsgemäss höher bei Patienten mit initial lokal fortgeschrittenem Stadium (56% vs. 10%), jedoch unterschieden sich weder der Ort des Rezidivs oder die verwendete Methode, die den Nachweis erbrachte, noch die folgenden Therapieoptionen. Diese Daten belegen den Nutzen einer standardisierten Tumornachsorge bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium I und IIb.

Adjuvante Therapie

Standard der adjuvanten Therapie im UICC-Stadium III ist die Behandlung mit einem infusionalen 5-FU-Regime in Kombination mit Oxaliplatin (z.B. das modifizierte FOLFOX6-Regime). Patienten im Stadium II kann nur bei sogenannten Risikofaktoren (Notfalloperation, gering differenzierter Tumor, weniger als 10 pathologisch untersuchte Lymphknoten usw.) sinnvollerweise eine adjuvante Behandlung empfohlen werden. Zur verbesserten Risikoeinschätzung eines Rezidivs untersuchte die NSABP-Studiengruppe bei 1851 Patienten mit einem UICC-Stadium II, die innerhalb von

vier Studien behandelt wurden, die Expression eines Panels von zunächst 761 Genen mittels quantitativer RT-PCR aus formalinfixiertem Tumorgewebe. Unter Berücksichtigung der Expression von 18 Genen konnte eine Patientengruppe mit niedrigem Rezidivrisiko (8% nach 3 Jahren) klar von solchen Patienten mit erhöhtem Risiko (21% nach 3 Jahren) unterschieden werden (Watson et al., J Clin Oncol 2009; 27: 18s, A-4000). Ebenfalls zu dieser Fragestellung der verbesserten Prognoseeinschätzung wurden die finalen Ergebnisse der translationalen Untersuchungen der PETAC-5-Studie, einer adjuvanten Therapiestudie an über 3000 Patienten, vorgestellt (Roth et al., J Clin Oncol 2009; 27: 18s, A-4002). In einer multivariaten Analyse erwiesen sich das T-Stadium, der Tumordifferenzierungsgrad, die Tumorklassifikation und das Vorhandensein einer Mikrosatelliteninstabilität als unabhängige prognostische Marker im Stadium II. Im Stadium III zeigten sich das T- und N-Stadium, die Expression von SMAD4 und p53 als unabhängige prognostische Marker. Diese Ergebnisse zeigen, dass sich anscheinend die Wertigkeit molekularer Marker für Stadium II und III voneinander unterscheiden.

In der Plenarsitzung berichtete Wolmark über die leider negativen Ergebnisse der NSABP-C-08-Studie (J Clin Oncol 2009; 27: 18s, LBA-4). In dieser randomisierten Phase-III-Studie (n = 2710) wurde geprüft, ob durch eine zwölfmonatige adjuvante Therapie mit Bevacizumab zusätzlich zu FOLFOX6 über sechs Monate eine weitere Verbesserung der Prognose von Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC-Stadium II und III erzielt werden kann. Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der über die Hemmung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (vascular endothelial growth factor, VEGF) die Angiogenese des Tumors hemmt und für die Therapie des metastasierten, kolorektalen Karzinoms zugelassen ist. Die Hoffnung, eine Prognoseverbesserung in Analogie zum Einsatz von Trastuzumab bei der adjuvanten Therapie von Patientinnen mit HER2-überexpres-

nicht voneinander unterschied (FOLFOX6: 75,5%, FOLFOX6 plus Bevacizumab: 77,4%, Hazard-Ratio 0,89; $p = 0,15$). Obwohl nach einem Jahr Nachbeobachtung, das heisst unmittelbar nach Abschluss der Behandlung im Bevacizumab-Arm, noch ein statistisch signifikanter Unterschied der Überlebensdauer zwischen beiden Studienarmen bestand, ging dieser Effekt mit längerer Nachbeobachtungszeit verloren. Enttäuschenderweise war nicht nur für Patienten im Stadium II, sondern auch für solche im Stadium III kein positiver Effekt nachzuweisen. Die Schlussfolgerung ist, dass der zusätzliche zwölfmonatige Einsatz von Bevacizumab in der adjuvanten Situation keinen bleibenden Überlebensvorteil bietet. Ob eine noch längere Bevacizumab-Therapie einen Ausweg bieten könnte, wurde zwar diskutiert, ist aber sicherlich aufgrund einer möglichen Prognoseverbesserung von geschätzten 5 bis 5 Prozent im Alltag nur schwer vorstellbar. Die vom Design her ähnliche europäische AVANT-Studie, deren Ergebnisse im nächsten Jahr erwartet werden, wird eine weitere Klärung erbringen. Die ersten Ergebnisse der beiden adjuvanten Studien mit Cetuximab werden in zwei bis drei Jahren erwartet.

Palliative Therapie

In der palliativen Situation wurde im letzten Jahr, basierend auf den Daten der CRYSTAL-Studie Cetuximab, ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (epithelial growth factor receptor, EGF-Rezeptor), in Kombination mit Chemotherapie bei der Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit einem KRAS-Wildtyp zugelassen. Der EGF-Rezeptor reguliert massgeblich zentrale Zellfunktionen wie Wachstum und Differenzierung durch die Weiterleitung extrazellulärer Signale an den Zellkern beziehungsweise das Zytoplasma. Nach Aktivierung des EGF-Rezeptors durch seine Liganden (EGF, TGF- α , HB-EGF, Amphiregulin [AREG], Epiregulin [EREG], Betacellulin und Epigen) wird die intrazelluläre Signaltransduktion unter anderem durch das G-Protein KRAS vermittelt, das zu einer Aktivierung des MAP-Kinase-Signaltransduktionswegs führt. In diesem Signaltransduktionsweg ist die Serin-Threonin-Kinase BRAF ein wichtiger Regulator. Ist BRAF (V600E) mutiert, bleibt der MAP-Kinase-Signaltransduktionsweg ebenfalls wie bei mutiertem KRAS dauerhaft aktiviert. Ein KRAS-Wildtyp liegt bei 60 bis 70 Prozent der Gesamtgruppe der kolorektalen Karzinome vor. Eine BRAF-Mutation findet sich bei 5 bis 10 Prozent der Tumoren, wobei KRAS- und BRAF-Mutationen sich gegenseitig ausschliessen. In Kenntnis dieser molekularen

Mechanismen wurden jetzt von verschiedenen Arbeitsgruppen weitere potenzielle molekulare Prädiktoren des Therapieansprechens auf EGF-R-Antikörper untersucht. Im Rahmen der CRYSTAL-Studie konnte der KRAS- und BRAF-Status bei insgesamt 529 Tumoren untersucht werden (Köhne et al., *J Clin Oncol* 2009; 27: 18s, A-4068). Es zeigte sich ein objektives Tumorausprechen in der Gruppe der Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren bei 59 Prozent der mit FOLFIRI plus Cetuximab ($n = 172$) behandelten Patienten, jedoch nur bei 45 Prozent im FOLFIRI-Arm ($n = 176$). Die Patienten, die sowohl einen KRAS- als auch einen BRAF-Wildtyp aufwiesen und mit FOLFIRI plus Cetuximab behandelt wurden, hatten jedoch sowohl das längste progressionsfreie (10,5 Monate) als auch Gesamtüberleben (26,4 Monate). Eine BRAF-Mutation war nur bei 28 Tumoren (5,3%) des Kollektivs nachweisbar. Statistisch gesehen war der Nachweis einer BRAF-Mutation ein negativ prognostischer Marker, jedoch – möglicherweise auch bedingt durch die niedrige Zahl von BRAF-Mutationen – nicht prädiktiv für ein schlechteres progressionsfreies Überleben im Cetuximab-Arm. Ähnliche Ergebnisse wurden jüngst auch von Tol et al. in einer retrospektiven Analyse in einem vergleichbaren Kollektiv (BRAF-Mutante, $n = 45$) berichtet (*N Engl J Med* 2009; 361: 98–99).

Die belgische Arbeitsgruppe um Lambrechts berichtete von einer umfassenden Analyse von KRAS, BRAF, NRAS und der katalytischen Einheit der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3KCA) in einer Kohorte von Patienten mit vortherapiertem, metastasierendem kolorektalem Karzinom ($n = 276$), die mit Irinotecan und Cetuximab behandelt wurden (Lambrechts et al., *J Clin Oncol* 2009; 27: 18s, A-4020). Eine KRAS-Mutante war in 42 Prozent der Fälle nachweisbar. Eine BRAF-Mutation war bei 9,8 Prozent und eine NRAS-Mutation bei 5 Prozent der Patienten mit KRAS-Wildtyp nachweisbar. Mutationen in diesen drei Genen schlossen sich gegenseitig aus. Die Gruppe der Patienten, bei denen ein KRAS-, BRAF- und NRAS-Wildtyp nachweisbar war, wiesen die höchsten Ansprechraten, das längste progressionsfreie und auch Gesamtüberleben auf. Mutationen in PI3KCA traten unabhängig vom KRAS/BRAF/NRAS-Status auf und hatten keinen prädiktiven Einfluss.

Jonker et al. berichteten, dass der EGF-Rezeptorligand Epiregulin (EREG) neben KRAS ein zusätzlicher prädiktiver Marker für Cetuximab sein könnte (*J Clin Oncol* 2009; 27: 18s, A-4016). Als Material dienten Tumormaterialien ($n = 385$) einer randomisierten Phase-III-Studie (Cetuximab-Monotherapie vs. beste supportive Behandlung) in der fortgeschrittenen Thera-

pielinie, die auf die Expression von genomischer EREG-RNA untersucht wurden. Das Gesamtüberleben im Cetuximab-Arm war am besten für Patienten mit KRAS-Wildtyp und hoher EREG-Expression (9,8 Monate vs. 5,1 Monate bei niedriger EREG-Expression). Diese Konstellation war bei 36 Prozent des Kollektivs vorhanden. Bei den restlichen 64 Prozent der untersuchten Tumoren mit niedriger EREG-Expression schien die Gabe von Cetuximab verglichen mit dem Kontrollarm keinen Vorteil zu bringen.

Panitumumab, ein komplett humaner EGF-Rezeptor-Antikörper, ist derzeit nur als Monotherapie nach Versagen einer 5-FU-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapie bei Patienten mit KRAS-Wildtyp zugelassen. Aufgrund der nicht unerheblichen Hauttoxizität ist eine entsprechende dermatologische Betreuung zur Sicherstellung der Compliance von Bedeutung. Eine prophylaktische Therapie mit topischen Steroiden und oralen Antibiotika (z.B. Doxycyclin) reduziert die Häufigkeit schwerwiegender Hauttoxizität erheblich (Mitchell et al., *J Clin Oncol* 2009; 27: 18s, CRA-4027). Die Ergebnisse aus den Phase-III-Zulassungsstudien in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinien- und Zweitlinientherapie werden vermutlich erstmalig im Herbst 2009 vorgestellt.

Pankreaskarzinom

Nach Resektion eines Pankreaskarzinoms ist in Europa die sechsmonatige Behandlung mit Gemcitabin Standard. Hierdurch kann das mediane Überleben von 20 auf 23 Monate verlängert werden. Die ESPAC-3-Studie untersuchte den Stellenwert einer adjuvanten Behandlung mit 5-FU/Folsäure (Bolus-Schema) im Vergleich zu Gemcitabin ($n = 1088$). In beiden Therapiearmen zeigte sich ein vergleichbares Überleben mit 23 beziehungsweise 23,6 Monaten (Neoptolemos et al., *J Clin Oncol* 2009; 27: 18s, LBA-4505). Die Bolusgabe von 5-FU ist aufgrund der Rate an Mukosiden jedoch nicht mehr ganz zeitgemäss. Eine randomisierte EORTC/FFCD/GERCOR-Phase-II-Studie ($n = 90$) zeigte, dass eine Radiotherapie zusätzlich zur Therapie mit Gemcitabin praktikabel ist und die Rate an lokoregionären Rezidiven reduziert, nicht jedoch das Auftreten von Fernmetastasen. Das rezidivfreie Überleben war in der Radiochemotherapie-Gruppe mit 12 Monaten nicht länger als in der Chemotherapie-Gruppe (11 Monate) (van Laethem et al., *J Clin Oncol* 2009; 27: 18s, LBA-4527).

In der palliativen Situation ist der Therapiestandard weiterhin die Therapie mit Gemcitabin beziehungsweise Gemcitabin plus dem

EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib. Die Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Erlotinib ist jedoch nur für Patienten von Vorteil, die unter der Therapie ein Hautexanthem \geq Grad 2 entwickeln. Im Rahmen der AVITA-Studie (Gemitabin/Erlotinib vs. Gemcitabin/Erlotinib plus Bevacizumab; n = 607) wurde dies bestätigt (Verslype et al., J Clin Oncol 2009; 27: 18s, A-4532). Der eigentliche Endpunkt der Studie, das Gesamtüberleben, zeigte jedoch in beiden Therapiearmen kaum Unterschiede (6,0 Monate vs. 7,1 Monate, HR = 0,89, p = 0,2).

Im Rahmen zweier hoffnungsvoller Phase-II-Studien (von Hoff et al., J Clin Oncol 2009; 27: 18s, A-4525; Loehr et al., J Clin Oncol 2009; 27: 18s, A-4526) wurde der Einsatz spezieller Paclitaxel-Präparationen untersucht. Sowohl Pankreaskarzinomzellen als auch das umgebende Stroma überexprimieren SPARC (secreted protein acid rich in cysteine), ein Protein, das vermutlich an der für Pankreaskarzinome typischen Umgebungsreaktion beteiligt ist und mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Von Hoff und Kollegen verwendeten eine Albumin-gebundene Nanopartikel-Paclitaxel-Präparation, die bevorzugt an SPARC bindet. Es zeigte sich ein medianes Überleben von über 9 Monaten. Patienten, deren Tumor eine hohe SPARC-Expression aufwies, zeigten ein deutlich höheres Ansprechen. Loehr und Kollegen verwendeten eine kationische, liposomale Paclitaxel-Präparation. Mit der optimierten Dosis konnte ein medianes Überleben von beachtlichen 11,5 Monaten erzielt werden. Entsprechende Phase-III-Studien müssen jetzt den Überlebensvorteil dieser neuartigen Paclitaxel-Präparationen in Kombination mit Gemcitabin natürlich noch bestätigen.

Magenkarzinom

Die ToGA-Studie untersuchte den Stellenwert von Trastuzumab zusätzlich zur Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung des lokalfortschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms. Im Rahmen dieser globalen Studie wurde die HER2-Expression zunächst bei 3807 Patienten untersucht. Es zeigte sich eine Positivität (immunhistochemische Expression \geq Grad 3 und/oder positiver FISH-Nachweis) bei 22,1 Prozent der Tumoren (Bang et al., J Clin Oncol 2009; 27: 18s, A-4556). Die Effektivitätsdaten wurden von van Cutsem vorgestellt (van Cutsem et al., J Clin Oncol 2009; 27: 18s, LBA-4509). Insgesamt wurden 594 Patienten mit HER2-überexprimierenden Tumoren entweder für die Behandlung mit 5-FU beziehungsweise Capecitabin und Cisplatin oder 5-FU beziehungsweise Capecitabin, Cisplatin

und Trastuzumab randomisiert. Die Patienten im Trastuzumab-Arm überlebten signifikant länger (13,5 Monate vs. 11,1 Monate, Hazard Ratio 0,74, p = 0,0048). Damit ist bei der Subgruppe von HER2-überexprimierendem Magenkarzinom die Behandlung mit Trastuzumab in Kombination mit einer 5-FU/Platin-basierenden Chemotherapie ein weiterer Schritt in Richtung individualisierte Therapie.

Ob der Einsatz von Cetuximab in Kombination mit 5-FU/Irinotecan beim fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens beziehungsweise gastroösophagealen Übergangs sinnvoll ist, wurde in einer nichtrandomisierten AIO-Studie (n = 49) untersucht (Kanzler et al., J Clin Oncol 2009; 27: 18s, A-4534). Die Ansprechraten lagen bei 42 Prozent und die Krankheitsstabilisierungsrate bei beachtlichen 73 Prozent. Progressionsfreies und Gesamtüberleben waren mit 8,5 beziehungsweise 16,6 Monaten ebenfalls vielversprechend. Eine entsprechende Phase-III-Studie wurde bereits initiiert.

Irinotecan wird zwar bereits heute häufig als Zweitlinientherapie bei Patienten mit Magenkarzinom eingesetzt, Daten hierzu lieferte jetzt erstmalig eine wegen schlechter Rekrutierung vorzeitig beendete Phase-III-AIO-Studie (Thuss-Patience et al., J Clin Oncol 2009; 27: 18s, A-4540). Obwohl nur 40 Patienten entweder eine supportive Behandlung oder eine Monotherapie mit Irinotecan erhielten, konnte im Behandlungsarm das Gesamtüberleben mit 4 Monaten fast verdoppelt werden.

Cholangiokarzinom

Bei der Therapie von Patienten mit Cholangiokarzinom (intra- und extrahepatische Gallenwege sowie Gallenblase) ist basierend auf den Ergebnissen randomisierter Phase-III-Daten keine Standardtherapie etabliert. Im Alltag wird jedoch häufig Gemcitabin als Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin oder Oxaliplatin eingesetzt. Valle und Kollegen konnten jetzt in einer britischen Phase-III-Studie (n = 410) die Überlegenheit von Gemcitabin/Cisplatin (8 Zyklen à 21 Tage) versus Gemcitabin belegen (Valle et al., J Clin Oncol 2009; 27: 18s, A-4505). Das Gesamtüberleben lag bei 11,7 beziehungsweise 8,2 Monaten (HR 0,68; p = 0,002), das progressionsfreie Überleben bei 8,5 beziehungsweise 6,5 Monaten (HR 0,88; p = 0,005). Die Toxizität war in beiden Armen vergleichbar. Eine weitere interessante randomisierte Phase-II-Studie untersuchte den Einsatz von Gemcitabin/Oxaliplatin in Kombination mit Cetuximab (Malka et al., J Clin Oncol 2009; 27: 18s, A-4520). Von 101 eingeschlossenen Patienten waren nach 4 Monaten im GemOx-Arm 50 Prozent progressions-

frei, hingegen im GemOx-Cetuximab-Arm 61 Prozent. Das progressionsfreie Überleben lag entsprechend bei 5 Monaten im GemOx-Arm und 7 Monaten im Kombinations-Arm. Zur Erhöhung der Aussagekraft der Studie ist die Rekrutierung auf insgesamt 150 Patienten erhöht worden.

Hepatozelluläres Karzinom

Bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom (HCC) im sogenannten Zwischenstadium nach Barcelona-Clinic-Liver-Cancer-Einteilung ist die transarterielle Chemoembolisation (TACE) die Standardtherapie. Im Rahmen einer multinationalen, randomisierten Phase-II-Studie (n = 212) wurde jetzt gezeigt, dass die Embolisation mit Doxorubicin-beladenen Mikrosphären (100–900 μ m) zu einem etwas höheren Ansprechen als die konventionelle TACE führt (52% vs. 44%). Insbesondere profitierten auch Patienten mit einem Child-Pugh-Stadium B und einem reduzierten ECOG-Status sowie mit einem bilobulären Befall bei insgesamt niedrigerer Toxizität (Lencioni et al., J Clin Oncol 2009; 27: 18s, A-4525). Für die systemische Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem HCC ist derzeit der duale Tyrosinkinase-Hemmstoff (MAP-Kinase-Signaltransduktionsweg und VEGF-Rezeptor) Sorafenib zugelassen. Drei interessante Arbeiten, allesamt jedoch Phase-II-Studien und somit nicht zulassungsrelevant, stellten neue Substanzen beziehungsweise Kombinationen zielgerichteter Therapeutika vor.

Brivanib, ein dualer Inhibitor des VEGF- und des Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptors (FGF-R), wurde in der systemischen Erstlinientherapie (n = 45) sowie nach Versagen einer Therapie mit Sorafenib (n = 52) untersucht (Raoul et al., J Clin Oncol 2009; 27: 18s, A-4577). Eine partielle Remission trat bei 6/47 auswertbaren therapie-naiven und bei 1/32 vorbehandelten Patienten auf. Die Krankheitsstabilisierungsraten lagen bei 60 beziehungsweise 46 Prozent bei einem Gesamtüberleben von 10 beziehungsweise 9,8 Monaten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Erschöpfung (Grad 3/4: 10,9%), Hypertonie (Grad 3/4: 9,9%) und Diarrhö (Grad 3/4: 5,0%).

Bei der zweiten Substanz handelt es sich um den oralen Angiogeneseinhibitor ABT-869, der gegen die Tyrosinkinasen des VEGF- und des PDGF-Rezeptors gerichtet ist. Im Rahmen der vorgestellten Phase-II-Studie wurden 44 Patienten mit einem HCC mit ABT-869 behandelt. Der primäre Endpunkt, Progressionsfreiheit nach 16 Wochen Therapie, wurde bei 31,8 Prozent der Patienten erreicht, das mediane Überleben lag bei 9,5 Monaten (Toh et al., J Clin On-

col 2009; 27: 18s, A-4581). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Erschöpfung (Grad 3/4: 13,6%), Hypertonie (Grad 3/4: 15,9%) und Hauttoxizität (alle Grade: 31,8%). Bei 66 Prozent der Patienten war aufgrund von Nebenwirkungen eine Therapieunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich.

Im Rahmen einer Kombinationsstudie (n = 58) mit Bevacizumab und Erlotinib berichtete die Gruppe um Thomas über beachtliche partielle Ansprechraten von 28 Prozent und eine Krankheitsstabilisierung bei 64 Prozent der Patienten (Kaseb et al., J Clin Oncol 2009; 27: 18s, A-4522). Nach 6 Monaten waren 62 Prozent und nach 12 Monaten noch 22 Prozent der Patienten progressionsfrei. Die wichtigsten Nebenwirkungen waren Erschöpfung (Grad 3/4: 27%), Hypertonie (Grad 3/4: 14%) und gastrointestinale Blutungen (10%). Einer der drei Patienten mit Ösophagusvarizenblutung verstarb an dieser Komplikation, sodass der Abschluss beziehungsweise die endoskopische Eradikation von Varizen vor Therapiebeginn

mit Bevacizumab bei Patienten mit HCC zwingend erforderlich ist.

Fazit

Die aktuelle Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology zeigte, dass die Individualisierung zielgerichteter Therapien bei gastrointestinalen Tumorerkrankungen bis heute nur teilweise möglich ist.

In der adjuvanten Therapie von Patienten mit kolorektalem Karzinom ist der Angiogenesehemmer Bevacizumab zunächst gescheitert. Der Einsatz von sowohl Cetuximab als auch Panitumumab bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom ist nur bei Vorliegen eines KRAS-Wildtypstatus sinnvoll. Weitere potenzielle Prädiktoren, wie zum Beispiel BRAF, können noch nicht abschliessend bewertet werden.

Etwa jeder fünfte Patient mit einem Magenkarzinom weist eine HER2-Expression auf. Diese Patienten profitieren zusätzlich zu 5-FU

und Cisplatin von der Therapie mit Trastuzumab. Bei der Therapie des Pankreaskarzinoms scheinen modifizierte Paclitaxel-Präparationen eine Therapieverbesserung darzustellen. Mit Gemcitabin und Cisplatin konnte erstmalig ein Therapiestandard für Patienten mit Cholangiokarzinom etabliert werden. ♦

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Jörg Trojan
Sprecher des Schwerpunktes
Gastrointestinale Onkologie
Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen
Medizinische Klinik 1
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
D-60590 Frankfurt
Tel. 0049-69 6501 7860
Fax 0049-69 6501 85776
E-Mail: trojan@em.uni-frankfurt.de

Potenzielle Interessenkonflikte: keine