

ASCO 2005: News zum Pankreas- und Magenkarzinom

Auf dem weltweit grössten Krebskongress mit mehr als 20 000 Teilnehmern, dieses Jahr in Orlando/Florida, wurden beeindruckende Studienergebnisse zum Pankreas- und Magenkarzinom präsentiert. Insbesondere die Daten zur (neo-)adjuvanten Therapie werden die klinische Praxis verändern. Die Optimierung der palliativen Optionen hingegen sollte weiterhin ein grosses Anliegen sein.

PETRA SCHMID

Seit Jahren werden bei der Behandlung von Pankreas- und Magenkarzinom einerseits der Stellenwert der (neo-)adjuvanten, andererseits die palliativen Therapieoptionen kontrovers diskutiert. Beim diesjährigen Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) scheinen wir in diesen Fragen einen Schritt vorwärts gekommen zu sein.

Das Pankreaskarzinom

Fortgeschrittener Tumor

Beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom erhofft man sich verbesserte Behandlungsergebnisse durch Kombinationstherapien mit dem Standardzytostatikum Gemcitabin (Gemzar®). Zu diesem Thema wurden mehrere grosse Vergleichsstudien präsentiert:

H. Riess stellte eine Phase-III-Studie vor, in der 473 Patientinnen und Patienten behandelt wurden, entweder mit der üblichen Monotherapie (Gemcitabin, 1 g/m² wöchentlich über 7 von 8 Wochen, gefolgt von der Applikation an Tag 1, 8 und 15 in vierwöchentlichem Zyklus) oder einer Kombination aus Gemcitabin, 1 g/m², 5-FU 750 mg/m² als kontinuierliche Infusion über 24 Stunden (CIV) und Leucovorin 200 mg/m² an Tag 1, 8, 15 und 22 alle sechs Wochen. Das Ergebnis: Das mediane Überleben, das Ein-Jahres-Überleben und die Zeit bis zur Tumorprogression waren in beiden Armen mehr oder minder identisch.

R. Herrmann präsentierte die 319 Patientinnen und Patienten umfassende Studie der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) in Zusammenarbeit mit der CECOG, deren

experimenteller Arm aus einer Kombination von Gemcitabin und Capecitabin (GC) bestand. Capecitabin (Xeloda®) wurde dabei in einer Dosis von 650 mg/m² zweimal täglich von Tag 1 bis 14 in Kombination mit Gemcitabin, 1000 mg/m², an Tag 1 und 8 in dreiwöchentlichem Zyklus verabreicht. Das mediane und progressionsfreie Überleben zeigten keine signifikanten Unterschiede zum Standardarm. Hingegen profitierten Patientinnen und Patienten mit einem Karnofsky-Index von 90 bis 100 Prozent signifikant von der Kombinationstherapie mit einem Überleben von 10,1 versus 7,5 Monate.

Die einzige Studie, die einen signifikanten Überlebensvorteil für die Gesamtgruppe der im experimentellen Arm behandelten Patientinnen und Patienten nachweisen konnte, wurde im Rahmen einer Plenary Session vorgetragen. In dieser Studie von M.J. Moore et al. randomisierte man 569 Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem EGFR-Status in einen experimentellen Arm, bestehend aus der Kombination von Gemcitabin und dem EGFR-Inhibitor Erlotinib (Tarceva®), und in einen Studienarm, in dem die Standardmonotherapie kombiniert mit Placebo verabreicht wurde. Erlotinib wurde in einer Dosis von 100 mg täglich per os eingenommen. Primärer Endpunkt der Analyse war das Überleben: Die Patientinnen und Patienten im Erlotinib-Arm profitierten und lebten im Schnitt 6,37 Monate; im alleinigen Gemcitabin-Arm lebten die Patienten im Median 5,91 Monate. Auch das progressionsfreie Überleben war im Erlotinib-Arm signifikant besser. Eine Kontrolle

des Tumorwachstums, das heisst ein Ansprechen auf die Therapie oder ein stabiler Krankheitsverlauf, konnte bei 57 Prozent der Patientinnen und Patienten im Erlotinib-Arm erreicht werden, im Standardtherapiearm nur bei 49 Prozent. Je ausgeprägter die Hauttoxizität unter der Therapie, desto besser waren die Überlebensraten.

In der Diskussion wies J.L. Abbruzzese vom M.D. Anderson Cancer Center auf die leichte Überzahl von Frauen im Erlotinib-Arm hin. Interessant erschien ferner: Obwohl nur eine geringe Zunahme des medianen Überlebens im Erlotinib-Arm erreicht wurde, gingen die Kaplan-Meier-Überlebenskurven in beiden Gruppen schon zu einem frühen Zeitpunkt auseinander und verliefen dann weitgehend parallel, sodass in seinen Augen eine klinisch relevante Verbesserung des Ein-Jahres-Überlebens, (24 gegenüber 17%) erreicht werde. Diese Einschätzung blieb aber umstritten.

Zweitlinientherapie nach Gemcitabin?

Für Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression unter Gemcitabin gibt es keine Standardbehandlung. In einer kleinen Phase-III-Studie mit geplanten 165 Patientinnen und Patienten wurden Oxaliplatin (Eloxatin®), 5-FU und Leucovorin (OFF) versus «Best Supportive Care (BSC)» geprüft.

Das Ergebnis: Die OFF-Therapie war nach Zwischenanalyse bei einer Zahl von 46 Teilnehmerinnen und Teilnehmern so deutlich überlegen, dass der BSC-Arm geschlossen wurde. Im OFF-Arm lag das krankheitsfreie Überleben bei 21 (versus

10) Wochen. Das Gesamtüberleben betrug 40 (versus 34) Wochen.

Dies ist die erste Studie, die bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom einen Gewinn durch Zweitlinientherapie zeigt.

Adjuvante Chemotherapie

Unbestritten einen neuen Standard etablierten hingegen die von *P. Neuhaus* vorgetragenen vorläufigen Daten zur Chemotherapie in der adjuvanten Situation. 368 Patientinnen und Patienten wurden postoperativ in einen Gemcitabin- (1 g/m² an Tag 1, 8, 15 in vierwöchentlichem Zyklus für sechs Monate) oder einen Beobachtungsarm randomisiert. Es handelte sich überwiegend um fortgeschrittene Tumoren (mehr als 85% T3 und T4, mehr als 70% mit positiven Lymphknoten).

In 80 Prozent der Operationen konnte eine R0-Resektion, in 20 Prozent eine R1-Resektion erreicht werden. Durch die adjuvante Chemotherapie verbesserte sich das mediane krankheitsfreie Überleben von 7,5 auf 14,2 Monate, unabhängig vom Nodal- oder Resektionsstatus. Die präliminäre Auswertung des Gesamtüberlebens zeigt nach vier bis fünf Jahren ein Plateau mit 24 Prozent Langzeit-Überlebenden im Gemcitabin-Arm (versus 14% im Beobachtungsarm).

Diese Ergebnisse wurden nicht nur von *E.M. O'Reilly*, *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, in der nachfolgenden Diskussion als beeindruckend bezeichnet. Damit werden die bisherigen unterschiedlichen Auffassungen zur adjuvanten Behandlung des resektablen Pankreaskarzinoms dies- und jenseits des Atlantiks zu Gunsten des neuen Standards alleiniger Chemotherapie hinfällig.

Magenkarzinom

Palliative Situation

Ein internationaler Standard zur Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms existiert bis heute nicht. In europäischen Studien wird meistens Cisplatin/5-FU als Standardarm benutzt. Zwei viel beachtete Vorträge beim ASCO 2005 hatten die palliative Chemotherapie beim metastasierten Magenkarzinom im Visier:

V.M. Moiseyenko berichtete über die *TAX-325-Studie*, in der die Kombination



Orange County Convention Center, Orlando/Florida: Hier trafen sich dieses Jahr mehr als 25 000 Onkologen, Krebsforscher und Onkologiepflegekräfte zur ASCO-Jahrestagung.

Docetaxel/Cisplatin/5-FU (TCF) mit alleiniger CF als Erstlinientherapie verglichen wurde. Im experimentellen Arm verabreichte man Docetaxel (Taxotere[®]) 75 mg/m² und Cisplatin 75 mg/m² an Tag 1 sowie 5-FU 750 mg/m²/Tag als CIV von Tag 1 bis 5 in dreiwöchentlichem Abstand. Der Standardarm umfasste Cisplatin 100 mg/m² an Tag 1 und 5-FU 1000 mg/m²/Tag als CIV über 5 Tage in vierwöchentlichem Zyklus. Insgesamt wurden 457 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal rezidiertem Magenkarzinom evaluiert. 37 Prozent der Patientinnen und Patienten im TCF-Arm sprachen (im Vergleich zu 25% im CF-Arm) mit einer kompletten oder partiellen Response auf die Behandlung an. Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression war unter TCF mit 5,6 Monaten signifikant länger als in der Kontrollgruppe (hier nur 3,7 Monate). Ebenso signifikant war der Unterschied beim medianen Überleben mit 9,2 versus 8,6 Monaten. Entgegen häufiger klinischer Erfahrung wurde die Toxizität von TCF als akzeptabel eingestuft: Grad-3- bis -4-Toxizitäten traten jedoch bei 81 Prozent der TCF- und bei 75 Prozent der CF-Patientinnen und -Patienten auf. Bei 82 Prozent der Patientinnen und Patienten im TCF-Arm kam es zu Neutropenie Grad 3 bis 4, 30 Prozent litten an neutropenem Fieber. Im CF-Arm lagen diese Werte bei ebenfalls beachtlichen 57 und 13,5 Prozent. Die Kombination von Irinotecan/5-FU/Leucovorin (IF) wurde ebenfalls mit der

CF-Therapie verglichen in einer Studie von *M. Dank* mit 337 Teilnehmerinnen und Teilnehmern. Die Verabreichung von Irinotecan (Campto[®]) erfolgte in einer Dosis von 80 mg/m², Leucovorin 500 mg/m², und 5-FU 2000 mg/m² als Dauerinfusion über 22 Stunden, jeweils wöchentlich über sechs Wochen. Ziel der Studie war primär die Evaluation der Zeit bis zur Tumorprogression.

Das Resultat: Diese Zeitspanne wurde unter der IF-Therapie mit 5 Monaten geringfügig verlängert (gegenüber CF mit 4,2 Monaten). Jedoch zeichnete sich IF durch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aus. Die Ansprechrate lag für IF bei 32 Prozent (CF 26%); zählt man die «stable diseases» hinzu, lag die Tumorkontrollrate bei 68 Prozent (unter CF: 60%). IF könnte also durchaus eine valable Alternative zu CF als Erstlinientherapie sein.

(Neo-)Adjuvante Chemotherapie

Trotz wichtiger Fortschritte in der chirurgischen Therapie bleibt die Prognose des lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms ungünstig. Multimodale Therapieansätze liegen dementsprechend nahe. 2003 erregten viel versprechende erste Ergebnisse der *MAGIC (Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional)-Studie* Aufsehen. Diese Phase-III-Studie untersuchte den Wert einer perioperativen Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation. 503 Patientinnen und Patienten mit operablen Karzinomen des Magens (74%), des

gastroösophagealen Übergangs und unteren Ösophagus wurden zwischen 1994 und 2002 randomisiert. Diejenigen im Chemotherapiearm erhielten dabei jeweils drei Zyklen ECF (Epirubicin [Farmorubicin®] 50 mg/m² Tag 1, Cisplatin 60 mg/m² Tag 1, und 5-FU 200 mg/m²/Tag als kontinuierliche Infusion an Tag 1 bis 21) prä- und postoperativ in dreiwöchentlichem Abstand. In diesem Jahr präsentierte D. Cunningham die endgültigen Resultate dieser

Studie: Die perioperative Chemotherapie führte zu einem «Downsizing» der Primärtumoren, erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer kurativen Resektion und verbesserte darüber hinaus signifikant das progressionsfreie und Gesamtüberleben. Das Fünf-Jahres-Überleben lag im ECF-Arm bei 36 Prozent (versus 23%); das mediane Überleben verbesserte sich um vier Monate. Damit zeigte diese Studie erstmals einen Überlebensvorteil bei Verabreichung perioperativer Chemo-

therapie beim primär operablen Magenkarzinom. ▲

Dr. med. Petra Schmid
Oberärztin
Departement Medizin/Onkologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
4031 Basel
Tel. 061-265 50 74
E-Mail: SchmidPet@uhbs.ch

Literatur bei der Verfasserin.

Fachbücher aktuell

Wissenschaftlich arbeiten



Marcus Müller: Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik. Evidence Based Medicine. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. 279 Seiten, 31 Abbildungen. Springer Verlag Wien, New York 2005. 76 Fr. ISBN 3-211-21255-8.

Dieses Buch liefert praxisbezogenes Wissen zur Planung, Durchführung und Interpretation von klinischen Studien. Es richtet sich an alle Personen, die eine wissenschaftliche Karriere beschreiben wollen oder an Evidence based Medicine interessiert sind. Dem Leser wird didaktisch eindrucksvoll vermittelt, wie beispielsweise Studienprotokolle richtig erstellt werden, welche statistische Auswertung wofür verwendet wird oder wie wissenschaftliche Studien anderer kritisch gelesen oder hinterfragt werden können. Wichtige Fragen und

Punkte werden dabei anhand von praxisrelevanten Beispielen ausführlich behandelt. Die zweite Auflage wurde völlig neu überarbeitet, mehrere neue Kapitel sind dazugekommen. Unter anderem werden nun auch die Analyse und Interpretation von Beobachtungsstudien, Good Clinical Practice, die Messung von Lebensqualität, Randomisierungsformen (z.B. Cross-over- und faktorielles Design) und Wissenschaftstheorie beschrieben. Ausserdem gibt es noch mehr anschauliche Fallstudien.

Unkonventionelle und supportive Therapien



Clemens Unger, Joachim B. Weis (Hrsg.): Onkologie. Unkonventionelle und supportive Therapiestrategien. 196 Seiten. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2005. 38.40 Fr. ISBN 3-8047-2101-X.

Die sehr häufige, fast schon verzweifelte Frage onkologischer Patienten, was sie denn ausser den begonnenen Therapien noch tun könnten, um sich besser zu fühlen, zeigt, dass ausgeweitete und unkonventionelle Ansätze in der Onkologie ausgesprochen erwünscht sind. Was aber lässt sich ärztlicherseits guten Gewissens empfehlen? In diesem Band wird ein Überblick über den aktuellen Kenntnisstand zu supportiven Therapiemassnahmen gegeben. Die sieben Autoren, Ärzte der Klinik für Tumorbiologie in Freiburg/Breisgau sowie Professor Reinhard Saller, Naturheilkunde am Universitätsspital Zürich, haben Bereiche ausgewählt, die für den Patienten einen hohen Stellenwert besitzen, die aber andererseits auch in der aktuellen Diskussion klinisch und wissenschaftlich besonders interessant sind. Sport und Bewegungstherapie, Ernährungsumstellung, Psychoonkologie und unkonventionelle Medikamente seien beispielhaft genannt. Der kompetente Führer durch den Dschungel alternativer Angebote schützt zugleich vor Scharlatanen.

Ich bestelle:

<input type="checkbox"/> Expl. «Wissenschaftlich arbeiten»	Preis: Fr. 76.–	Name/Vorname:
<input type="checkbox"/> Expl. «Unkonventionelle und supportive Therapien»	Preis: Fr. 38.40	Adresse:
		PLZ + Ort:
		Datum/Unterschrift:

Preise inkl. MwSt.; zuzüglich Versandkosten Fr. 8.–.
Bei einem Bestellwert ab Fr. 80.– entfallen die Versandkosten.

Talon einsenden oder faxen an:
Rosenfluh Publikationen, Schaffhauserstrasse 13, 8212 Neuhausen a. Rhf., Tel. 052-675 50 60, Fax 052-675 50 61, E-Mail: info@rosenfluh.ch