

Gastrointestinale Tumoren: Magen- bis Analkrebs

Neue Optionen und überlegene Standards

Resultate grosser randomisierter kontrollierter Studien bei verschiedenen gastro-intestinalen Tumorentitäten wurden auch vor der Presse beim diesjährigen ASCO-Jahresmeeting erläutert. Bei Magen- und Gallenblasenkrebs werden sich im individuellen Fall wahrscheinlich neue Standards entwickeln, während Therapiestrategien bei Kolorektal- und Analkrebs derzeit keine revolutionären Veränderungen erfahren.

«Die präsentierten Studien beantworten viele wichtige, lange Zeit diskutierte Fragen über die beste Behandlung von Patienten mit gastrointestinalen Tumoren», sagte Nicholas Petrelli, Delaware/USA, und Moderator der Pressekonferenz am 30. Mai. In einigen Studien zeige sich aber, dass der heutige Standard experimentellen Ansätzen überlegen ist.

Magenkarzinom: Trastuzumab bei HER2-positiven Tumoren

Hoherfreulich waren aber die Resultate der ToGa-Studie (1) bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Magenkrebs unter der zielgerichteten Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab (Herceptin®). Erkannt worden war nämlich, dass Magentumoren – ebenso wie Brustkrebs – in zirka 25% der Fälle HER2-positiv sind. Für diese erste randomisierte, internationale Phase-III-Studie bei dieser Indikation wurden Magenkarzinompatienten mit hohen HER2-Spiegeln eingeschlossen. Von 3807 zunächst rekrutierten Magenkrebspatienten hatten 22,1% hohe HER2-Spiegel. Knapp 600 Patienten aus diesem Kollektiv erhielten Standardchemotherapie (5-FU oder Capecitabine und Cisplatin) plus Trastuzumab oder die Chemotherapie allein. Es zeigte sich ein deutlicher Vorteil im Gesamtüberleben in der Studiengruppe: Die Patienten lebten signifikant länger (medianes OS 13,8 vs. 11,1 Monate) und hatten ein um 26% verringertes Mortalitätsrisiko. Die Therapie war insgesamt gut verträglich, ohne dass unerwartete Nebenwirkungen aufgetreten wären.

«Die Daten haben ergeben, dass Trastu-

zumab Potenzial auch in der Behandlung anderer Krebsarten als Brustkrebs hat und eine individualisierte Therapie bei ausgewählten Magenkrebspatienten darstellt», resümierte Studienleiter Eric van Cutsem, Leuven/Belgien. Die Ergebnisse werden wahrscheinlich dazu führen, dass künftig bei fortgeschrittenem Magenkrebs standardmässig der HER2-Spiegel bestimmt und bei hoher Expression die Trastuzumab-Zugabe eingesetzt wird.

Gallenkarzinom: erstmals Therapiefortschritt

Gallenkarzinome (Gallenblasen- and Gallengangkarzinome; Cholangiokarzinome), obwohl insgesamt selten, nehmen aus noch unerklärten Gründen zu. Sie sind bisher sehr schwierig behandelbar. In den meisten Zentren wird bisher

bei fortgeschrittenen respektive metastasierten Karzinomen der Gallenwege mit Gemcitabine (Gemzar®) behandelt. Die bisher grösste Studie (2) bei dieser Indikation hat jetzt erstmals signifikant verbesserte Überlebensraten bei Patienten mit inoperablen fortgeschrittenen Tumoren unter der Kombination Gemcitabine plus Cisplatin ergeben. In dieser britischen Phase-III-Studie wurden 410 Patienten mit inoperablen, metastasierten Gallenkarzinomen randomisiert für eine Kombination aus Gemcitabine und Cisplatin oder Gemcitabine allein. Es zeigte sich ein bei diesen Tumoren beachtliches Ergebnis mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben von 8,5 versus 6,5 Monaten. Dabei war auch das Gesamtüberleben signifikant länger mit 11,7 (vs. 8,2) Monaten. Die Kombination war insgesamt gut verträglich; häufigste Nebenwirkung war eine mittelschwere Neutropenie (22,6% vs. 17,9%).

«Aufgrund dieser Resultate, unterstützt durch weitere kleinere Studien, können wir nun die erste etablierte Standardtherapie bei fortgeschrittenen Gallentumoren aufstellen», erklärte Studienleiter Prof. Juan Valle, Manchester/Gross-



Spannende Plenarsitzung während der Präsentation der ToGa-Studie am diesjährigen ASCO-Jahresmeeting, welches insgesamt mehr als 30 000 Krebspezialisten zählte.

britannien. «Die Zugabe von Cisplatin zu Gemcitabine verlangsamt signifikant die Tumorprogression und verlängert das Überleben.»

Kolonkarzinom: adjuvantes Bevacizumab enttäuscht

Enttäuschend war das Ergebnis einer Phase-III-Studie mit erstmals adjuvant angewandtem Bevacizumab (Avastin®) bei kolorektalen Karzinomen (3), von dessen Gabe man sich eine deutliche Rezidivminderung erhoffte: Das Hinzufügen des gegen VEGF gerichteten Antikörpers zur adjuvanten Chemotherapie aus 5-FU, Leukovorin und Oxaliplatin (FOLFOX6) hatte aber *keinen* Vorteil im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben. Bevacizumab ist bei metastasiertem Darm- sowie bei Brust- und Lungenkrebs zugelassen; eine Vielzahl von klinischen Studien untersucht derzeit die Anwendung in der adjuvanten Situation bei verschiedenen soliden Tumoren.

Die 2710 Patienten dieser Studie waren im Stadium II oder III der Erkrankung und erhielten nach operativer Entfernung des Primärtumors – adjuvant – entweder sechs Monate lang eine FOLFOX6-Therapie und zusätzlich dazu 5 mg/kg Bevacizumab, alle zwei Wochen für ein ganzes Jahr (also ein halbes Jahr länger als die Chemotherapie) – oder die bisherige Standardchemotherapie (FOLFOX) allein. Nach einem medianen Follow-up von drei Jahren lebten im Studienarm noch 77,4% der Patienten ohne Rückfall, in der Kontrollgruppe noch 75,5% ($p = 0,15$). In keiner der Gruppen kam es zu unerwarteten Nebenwirkungen, auch Bevacizumab wurde gut vertragen.

«Interessant war, dass wir während des Therapiejahres mit Bevacizumab einen Nutzen beim krankheitsfreien Überleben sahen, der sich allerdings in der Nachbeobachtung verringerte», ergänzte Studienleiter Norman Wolmark. «Unsere Folgerungen sind, dass Bevacizumab in der adjuvanten Therapie – also im Darmkrebsfrühstadium – nicht effektiv ist. Die vorübergehende Wirksamkeit im Studienkollektiv zeigt aber, dass wir noch mehr über die Wirkungsweise des Wirkstoffs lernen müssen und daher neu konzipierte klinische Studien zur klinischen Anwendung brauchen.»

Metastasiertes Stadium: Operation ungünstig

Eine weitere Studie zeigte, dass Patienten mit neu diagnostiziertem metastasiertem Kolorektalkrebs keine Resektion des Primärtumors benötigen, sofern dieser keine Komplikationen verursacht. Bei diesen Patienten ist die chirurgische Entfernung des Primärtumors lange Zeit Standard gewesen, da hauptsächlich Komplikationen wie Ileus, Darmperforation oder schwere Blutungen vermieden werden sollten. Jetzt wurde evaluiert, ob die neuen medikamentösen Therapien eine Operation in dieser Situation überflüssig machen können.

In einer retrospektiven Studie (4) wurden die Daten von 233 Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinomen im Stadium IV analysiert. Die Patienten, die zwischen 2000 und 2006 behandelt worden waren, hatten zum Zeitpunkt der Diagnose keine gravierenden Symptome, die eine sofortige Operation nötig gemacht hätten, und wurden deshalb primär nicht operiert, sondern mit einer der Standardchemotherapien behandelt (FOLFOX, IFL, FOLFIRI). Einige waren zusätzlich mit Bevacizumab behandelt worden.

Die Studienärzte fanden, dass 93% keine Komplikationen entwickelten, die die Entfernung des Primärtumors erforderlich gemacht hätten. Eine Operation mit ihren Risiken verzögert in der Regel den Beginn der Chemotherapie. Die Studienleiter sind der Ansicht, dass die Vermeidung der Operation die Sicherheit der onkologischen Therapie insgesamt verbessert.

Analkarzinom: Cisplatin-Kombination ohne Vorteil

Die bisher grösste Studie bei Analkrebs (5) zeigte, dass die aktuelle Standardtherapie aus einer neuen kontinuierlichen Strahlentherapie in Kombination mit 5-FU und Mitomycin-C zu besseren Ergebnissen führt als die Radiochemotherapie mit Gabe von Cisplatin statt Mitomycin. Zudem ergab sich kein Nutzen einer zusätzlichen Erhaltungstherapie.

Anders als Kolorektalkrebs benötigen die meisten Patienten mit Analkrebs keine Chirurgie, da es sich bei Analkrebs um Plattenepithelkarzinome handelt, die Chemo- und Radiotherapie-sensibel

sind. Cisplatin, für Plattenepithelkarzinome in anderen Organen verwendet, hat erhebliche neurologische und renale Nebenwirkungen.

Die britische ACT-II-Studie hatte 940 Patienten randomisiert. Nach drei Jahren Follow-up fanden die Studienleiter keinen signifikanten Unterschied in den Kollektiven:

- ▲ Die komplette Remissionsrate nach sechs Monaten betrug 94% in der Mitomycin-Gruppe (vs. 95%).
- ▲ Das krankheitsfreie Überleben nach drei Jahren betrug in allen Gruppen 75% (mit/ohne Erhaltungstherapie).
- ▲ Das Gesamtüberleben nach drei Jahren betrug 85% in der Erhaltungstherapie- und 84% in der Vergleichsgruppe.

Rektumkarzinom: neoadjuvante Oxaliplatin-Zugabe ohne klaren Effekt

Auch die Standardtherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom ist weiterhin angemessen nach den Ergebnissen einer grossen italienischen Studie (6), welche die Zugabe von Oxaliplatin (Eloxatin®) zur neoadjuvanten (präoperativen) Radiochemotherapie untersuchte. Die zusätzliche Gabe erhöhte nicht, wie vermutet, die Tumorresponse. Möglicherweise kann sie jedoch die Zahl der Fernmetastasen reduzieren, so vorläufige Analysedaten.

In dieser multizentrischen Phase-III-Studie erhielten 747 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom entweder die präoperative standardmässige Radiochemotherapie oder diese plus Oxaliplatin. Die Prüfarzte fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Tumorverringerung:

- ▲ 16% der Patienten in beiden Gruppen waren zum Operationszeitpunkt tumorfrei.
- ▲ 29% (vs. 30% in der Kontrollgruppe) hatten leicht invasive Tumoren (T1, T2) ohne Lymphknotenbeteiligung.
- ▲ Lymphknotenbeteiligung bestand bei 27% (vs. 25% in der Kontrollgruppe).

In einer ungeplanten Analyse, bei der die intra-abdominale Tumorausbreitung zum Operationszeitpunkt des Primärtumors betrachtet wurde, hatten nur 0,5% der Patienten in der Oxaliplatin-Gruppe

(2 Patienten) Fernmetastasen, aber 3% in der Kontrollgruppe (11 Patienten) – ein statistisch signifikanter Unterschied.

«Obwohl die Zahl sehr klein ist und diese Analyse ungeplant war, ist der Unterschied signifikant. Es zeigt sich, dass der fehlende Effekt des präoperativen Oxaliplatin auf die Verringerung des Primärtumors nicht unbedingt auch die Mikrometastasenbildung beeinflusst», schloss Studienleiter Carlo Aschele, Genua/Italien. Er forderte eine längeres Follow-up zur Beobachtung der Überlebenszeiten. ▲

Bärbel Hirrle

Quellen:

Pressekonferenzen ASCO-Jahresmeeting, 30. Mai bis 1. Juni 2009, Orlando/FL.

Referenzen:

1. Van Cutsem, E. et al.: Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr LBA4509).
2. Valle, JW. et al.: Gemcitabine with or without cisplatin in patients (pts) with advanced or metastatic biliary tract cancer (ABC): results of a multicentre, randomised phase III trial. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr4503).
3. Wolmark, N. et al.: A phase III trial comparing mFolfox6 to mFolfox6 + bevacizumab in Stage II or

III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr LBA4).

4. Poultsides, GA. et al.: Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr CRA4030).
5. James, R. et al.: A randomised trial of chemoradiation using mitomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin/5FU in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II). *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr LBA4009).
6. Gerard, J-P. et al.: Randomized multicenter phase III trial comparing two neoadjuvant chemoradiotherapy (CT-RT) regimens (RT45-Cap vs RT50-Capox) in patients (pts) with locally advanced rectal cancer (LARC): Results of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr LBA4007).