

# Onkologisch

Adjuvante  
Therapie

中外製薬





Prof. Dr. Martin Schuler,  
Essen

## Adjuvante Therapien – eine Erfolgsgeschichte

Bei der Mehrzahl der Tumorerkrankungen ist eine kurative Therapie ausschließlich mittels chirurgischer Resektion möglich. Durch den Fortschritt in der Technologie der präoperativen bildgebenden Diagnostik, der Histopathologie, der Anästhesiologie und der Intensivmedizin sowie aufgrund der Entwicklung wirksamer und schonender operativer Methoden, die mit einer weitreichenden Spezialisierung des Operateurs assoziiert sind, sind die Möglichkeiten der lokalen Tumorkontrolle insbesondere in Zentren mit erfahrenen Ärzten vielfältig. Somit haben Patienten mit resektablem Tumor ein höheres Risiko für eine metachrone Metastasierung als für ein lokales Rezidiv. Die Ursache für Rezidive außerhalb der Region des Primärtumors sind Mikro-

metastasen, die mithilfe der verfügbaren bildgebenden Verfahren nicht nachgewiesen werden können.

Die Effektivität adjuvanter Systemtherapien hinsichtlich der

Reduktion des Rezidivrisikos und der Erhöhung der Überlebenswahrscheinlichkeit konnte durch Ergebnisse klinischer Studien belegt werden. Beispiele sind die Therapien beim Mammakarzinom und beim Kolonkarzinom. Die aktuelle Datenlage und die Behandlungsrichtlinien werden in den Beiträgen von Ralf-Dieter Hofheinz sowie Brigitte Rack und Kollegen dargestellt. Trotz überzeugender Studienergebnisse ist es weiterhin schwierig, Empfehlungen für den Einsatz adjuvanter Therapien

zu geben. Patienten und Onkologen entscheiden über die Behandlung einer potenziellen Erkrankung, die der Patient nicht spürt und der Arzt nicht feststellen kann – Rationale ist ausschließlich eine Wahrscheinlichkeit.

Bei dieser in der Medizin unikaligen Situation bestehen entsprechend besondere Anforderungen. Das zu erwartende individuelle Rezidivrisiko der Patienten ist gegenüber den mit Sicherheit auftretenden, möglichen und seltenen Komplikationen sowie Belastungen durch die adjuvante Therapie abzuwägen. Dabei sind die Daten prospektiver Studien oft nur bedingt hilfreich, da zum Beispiel ein absoluter Überlebensvorteil von 5% innerhalb von 5 Jahren mittels toxischer, für mehrere Monate andauernde Systemtherapie von einigen Patienten als Möglichkeit der Überlebensverlängerung, jedoch von anderen Patienten als ein zu geringer Gewinn bewertet wird. Die Forschung in der Onkologie beschäftigt sich deshalb einerseits mit der Entwicklung effektiver, gering toxischer Systemtherapien und andererseits mit der Definition zusätzlicher, individueller Risikoprädiktoren unabhängig von Tumorstadium, Grading und anderen konventionellen Parametern. Vor allem durch die molekularpathologische Charakterisierung des Tumors sowie die Identifizierung von Biomarkern, die in verschiedenen Kompartimenten außerhalb des Primärtumors nachweisbar sind, sollen die Möglichkeiten der individuellen Risikoprädiktion verbessert werden.

Bei Mammakarzinompatientinnen sind die derzeit verfügbaren Verfahren zur Prognosestellung bereits weit entwickelt und werden in der klinischen Anwendung breit eingesetzt. Östrogenrezeptoren und das HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)/neu-Antigen sind Biomarker, mit denen die Prognose

„Die Effektivität adjuvanter Systemtherapien hinsichtlich der Erhöhung der Überlebenswahrscheinlichkeit konnte durch Ergebnisse klinischer Studien eindeutig belegt werden.“

in der adjuvanten Situation bestimmt werden kann und die gleichzeitig Angriffspunkte für zielgerichtet wirkende Therapien sind. Nodalnegativen Patientinnen mit östrogenrezeptorpositivem Mammakarzinom kann mit Tamoxifen sowie gegebenenfalls einem Aromatasehemmer eine effektive und relativ gering belastende adjuvante Systemtherapie angeboten werden. Zudem kann durch die Kombination der adjuvanten Chemotherapie mit dem Antikörper Trastuzumab das Metastasierungsrisiko bei Patientinnen mit HER2/neu-positivem Mammakarzinom deutlich gesenkt werden. Schwieriger ist die Entscheidung zur Behandlung bei nodalnegativen oder minimal nodalpositiven Patientinnen mit großem, hormonsensitivem Mammakarzinom. Der statistische zusätzliche Benefit durch eine adjuvante Chemotherapie in Kombination mit antihormoneller Behandlung ist je nach Risikoprofil der Patientinnen häufig gering. Dies ist insbesondere bei älteren und komorbiden Patientinnen zu berücksichtigen. Ob Biomarkeruntersuchungen mittels Genexpressionsanalysen dazu beitragen, diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die von der zusätzlichen zytotoxischen Chemotherapie profitieren, wird derzeit in großen klinischen Studien geprüft.

Eine ähnliche Situation besteht bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC (Union International Contre le Cancer)-Stadium II. Die Ergebnisse der Studie QUASAR (Quick And Simple And Reliable) weisen auf einen geringen Vorteil nach adjuvanter Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie bei diesen Patienten hin. Die Entscheidungskriterien für die Patientenberatung in den Leitlinien beruhen ausschließlich auf klinischen Faktoren, prädiktive Biomarker gibt es bisher nicht. Aufgrund der Toxizitätsintensivierung, die mit der Effektivitätssteigerung der modernen Kombinationschemotherapie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom korreliert, ist jedoch die Identifizierung solcher Biomarker als objektive Kriterien für die Therapieentscheidung notwendig. Gleichzeitig könnten die beim Kolonkarzinom breit erforschten, zielgerichtet wirkenden Behandlungen auch in der adjuvanten Situation wirksam sein und so eine Reduktion der Intensität klassischer zytotoxischer Therapien ermöglichen.

Zusammengefasst ist die adjuvante Systemtherapie eine Erfolgsgeschichte der Onkologie, die in den kommenden Jahren sicher fortgesetzt wird. Derzeit können den Patienten Behandlungen zur Sicherung und Verbesserung der Therapieergebnisse chirurgischer Verfahren angeboten werden.



*Prof. Dr. Martin Schuler,  
Innere Klinik (Tumorforschung),  
Westdeutsches Tumorzentrum,  
Universitätsklinikum Essen*

## INHALT

- 04 Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms**  
PD Dr. Ralf-Dieter Hofheinz, Mannheim
- 06 Adjuvante Systemtherapie des Mammakarzinoms**  
Dr. Brigitte Rack, Dr. Julia Jückstock,  
Dr. Christian Schindlbeck,  
Prof. Dr. Harald Sommer,  
Prof. Dr. Klaus Friese, München, und  
Prof. Dr. Wolfgang Janni, Düsseldorf
- 08 SUCCESS<sup>C</sup>-Studie – adjuvante Therapie des Mammakarzinoms**  
Prof. Dr. Wolfgang Janni, Düsseldorf
- 10 Kolonkarzinom: adjuvante Therapie nach S3-Leitlinie**  
Im Gespräch mit  
Dr. Dirk Arnold, Halle-Wittenberg
- 12 Literatur**  
Neoadjuvante Therapie des Harnblasenkarzinoms  
Prof. Dr. Hartmut Link, Kaiserslautern
- 13 Service**  
Hämatologie/Onkologie und Rheumatologie –  
Das Unternehmen Chugai Pharma expandiert
- 14 Literatur**  
Pharmakogenetischer Marker für die Hämatotoxizität
- 15 Service**  
Bewerbung für den Chugai Science Award 2009 – Forschung in der Hämatologie und Onkologie
- 15 Impressum**

# Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms

PD Dr. Ralf-Dieter Hofheinz, Onkologisches Zentrum, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Mannheim

**Etwa 70% der Kolonkarzinome können in sano reseziert werden, sodass die Patienten potenziell geheilt sind. Trotzdem lebt 5 Jahre nach der Operation nur etwa die Hälfte der betroffenen Patienten. Der wichtigste Prognosefaktor neben dem Tumorstadium ist die adäquate operative Entfernung des Karzinoms [1]. Für die Festlegung eines pN0-Status sollten mindestens 12 Lymphknoten im Resektat untersucht worden sein, wobei die Anzahl der entfernten und untersuchten Lymphknoten direkt mit der Prognose korreliert [2]. Zudem konnte die tumorbedingte Mortalitätsrate in den letzten Jahren durch die Einführung der adjuvanten Chemotherapie deutlich reduziert werden. Diese Prognoseverbesserung ist auch bei hoher chirurgischer Qualität nachweisbar [3]. Prinzipiell gibt es für eine adjuvante Therapie keine Altersbegrenzung, ein Behandlungsbenefit kann in allen Altersgruppen nachgewiesen werden [4].**

**K**ontraindikationen für eine adjuvante Therapie sind der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des kolorektalen Karzinoms zufolge ein Allgemeinzustand schlechter als WHO (World Health Organization)-Stadium 2, eine unkontrollierte Infektion, eine Leberzirrhose Child B und C, eine schwerwiegende koronare Herzkrankheit sowie eine Herzinsuffizienz im NYHA (New York Heart Association)-Stadium III und IV, eine (prä-)terminale Niereninsuffizienz, eine eingeschränkte Knochenmarkfunktion sowie andere, die Lebenserwartung beeinflussende Komorbiditäten [5].

## Kolonkarzinom im UICC-Stadium III

Bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC (Union International Contre le Cancer)-Stadium III ist eine adjuvante Chemotherapie indiziert. Diese Therapie sollte – sofern keine Kontraindikationen vorliegen – Oxaliplatin beinhalten. In der Studie MOSAIC (Multi-center International Study of Oxaliplatin/5-FU-LV in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer) wurde bei 2.246 Patienten der Benefit nach einer adjuvanten Chemotherapie aus 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure (FA) mit dem nach FOLFOX4 (5-FU/FA/Oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup>KO)

jeweils alle 2 Wochen für 12 Zyklen verglichen [6]. Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC-Stadium III, die FOLFOX4 erhielten, hatten ein um 7,5% besseres krankheitsfreies Überleben (DFS). Dieser Unterschied konnte auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens beobachtet werden, das im 6-Jahres-Follow-up um 4,4% deutlich besser war [7]. Die Patienten sollten jedoch über die Möglichkeit einer länger andauernden Neuropathie unter Oxaliplatin aufgeklärt werden. 4 Jahre nach Beendigung der FOLFOX4-Therapie betrug die Rate peripher-sensorischer Neuropathien 12% (Grad I), 2,8% (Grad II) und 0,7% (Grad III) [7].

Die Daten der Studie NSABP C-07 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-07) bestätigen die Überlegenheit einer Oxaliplatin-haltigen Therapie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC-Stadium III [8]. Die Addition von Oxaliplatin (85mg/m<sup>2</sup>KO in Woche 1, 3 und 5) zum Roswell-Park-(Bolus)-Schema (FLOX [5-FU/FA/Oxaliplatin]) ergab eine Verbesserung des 4-Jahres-DFS um 6,2% bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC-Stadium III/III [9].

Aufgrund der Ergebnisse dieser beiden Phase-III-Studien ist nach einer R0-Resektion des Kolonkarzinoms im UICC-Stadium III eine adjuvante Chemotherapie mit den Substanzen Oxaliplatin, 5-FU und FA als Standardbehandlung anzusehen.

In einer weiteren Phase-III-Studie wurde die Kombination von Oxaliplatin und Capecitabin mit 5-FU-Bolusregimen verglichen [10]. Die bisher vorliegenden Daten bestätigen eine gute Verträglichkeit von Oxaliplatin/Capecitabin. Eine adjuvante Therapie mit einem Irinotecan-haltigen Protokoll ist auf Basis der vorliegenden Daten aus 3 Phase-III-Studien nicht zu empfehlen [11–13].

Bei Kontraindikationen für eine Oxaliplatin-haltige Behandlung sollte eine Monotherapie mit Fluoropyrimidinen – vorzugsweise Capecitabin – durchgeführt werden. Die Nichtunterlegenheit von Capecitabin versus 5-FU/FA beim Kolonkarzinom im UICC-Stadium III belegen die Langzeitdaten der Studie X-ACT (Xeloda® in Adjuvant Colon Cancer Therapy) [14]. Das 5-Jahres-Überleben betrug 71,4% unter Capecitabin versus 68,4% unter 5-FU/FA (p<0,001). Die Behandlung mit Capecitabin war

zudem im Vergleich zum Mayo-Schema mit Ausnahme des Hand-Fuß-Syndroms deutlich besser verträglich. Das Mayo-Schema sollte in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms nicht mehr eingesetzt werden [5].

## Kolonkarzinom im UICC-Stadium II

Die Überlebensraten bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC-Stadium II betragen etwa 80%. Als prognostisch ungünstig wurden in den vergangenen Jahren die Risikofaktoren T4-Stadium, weniger als 12 untersuchte Lymphknoten, Tumorperforation, Notfalloperation und geringe Tumordifferenzierung identifiziert [5]. Ohne Risikofaktoren (Niedrigrisiko-Patienten) liegt der absolute Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie mit 5-FU/FA bei diesen Patienten bei etwa 2% bis 4%. Die Studie QUASAR (Quick And Simple And Reliable) ist die für diese Fragestellung größte publizierte Einzeluntersuchung [15]. In der Studie erhielten 3.239 Patienten mit nicht gesicherter Indikation für eine adjuvante Chemotherapie (91% UICC-Stadium II) nach einer R0-Resektion eines Kolon- (71%) oder Rektumkarzinoms (29%) entweder eine 5-FU-basierte Chemotherapie oder wurden nachbeobachtet. Im Gesamtkollektiv konnte durch die Chemotherapie das 5-Jahres-Überleben signifikant um 3,6% (absolut) verbessert werden ( $p=0,008$ ). Die Studie hat jedoch methodische Schwächen (z.B. Einschluss von Patienten mit Rektumkarzinom und UICC-Stadium-III-Karzinom sowie verschiedene 5-FU-Schemata). Zudem ist der Anteil von Hochrisiko-Patienten in der Studie nicht genau angegeben. Ein obligatorischer Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie lässt sich somit auch aus den Ergebnissen dieser großen Studie nicht ableiten. In der S3-Leitlinie wird daher angegeben: „Bei Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im UICC-Stadium II kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden“ [5]. Deshalb sollten die Vor- und Nachteile im Einzelfall mit den Patienten besprochen werden.

Für Hochrisiko-Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC-Stadium II betrug der Benefit durch eine Therapie mit FOLFOX4 hinsichtlich des DFS 7,2% in der MOSAIC-Studie, war aber – möglicherweise infolge einer zu kleinen Patientenzahl – nicht signifikant [6, 7]. In der S3-Leitlinie wird deshalb für Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC-Stadium II und Risikofaktoren kein eindeutiges Vorgehen angegeben, d.h.: Im Stadium II sollte in ausgewählten Risikosituationen eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden [5].

In einer Subgruppenanalyse für alle Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC-Stadium II wurde in der MOSAIC-Studie weder ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des DFS (3,8%;  $p=0,258$ ) noch hinsichtlich des Gesamtüberlebens durch Addition von Oxaliplatin zu

Studie	Schemata	Stadium	Status
AVANT	-FOLFOX4 -FOLFOX4 + Bevacizumab -XELOX + Bevacizumab Bevacizumab für 48 Wochen verabreicht	Hochrisiko II / III	Rekrutierung beendet
NSABP C-08	-FOLFOX6 -FOLFOX6 + Bevacizumab	II / III	Rekrutierung beendet
QUASAR-2	-Capecitabin -Capecitabin + Bevacizumab	Hochrisiko II / III	offene Rekrutierung
PETACC-8	-FOLFOX4 -FOLFOX4 + Cetuximab	III	offene Rekrutierung von Patienten mit KRAS-Wildtyp

AVANT=Avastin® in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer; FOLFOX=5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; NSABP=National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; PETACC=Pan-European Trials in Alimentary Tract Cancer; QUASAR=Quick And Simple And Reliable; XELOX=Capecitabin/Oxaliplatin

**Tabelle 1 ▶ Aktuelle Studien zur adjuvanten Therapie mit monoklonalen Antikörpern bei Patienten mit kolorektalem Karzinom**

5-FU/FA beobachtet [7]. Wird eine Chemotherapie durchgeführt, so sollte diese deshalb mit Fluoropyrimidinen – vorzugsweise Capecitabin – erfolgen.

## Ausblick

In aktuellen Studien zur Therapie des Kolonkarzinoms werden der Stellenwert der Behandlung mit den monoklonalen Antikörpern Cetuximab und Bevacizumab sowie die kumulative Oxaliplatin-Dosis bzw. die Dauer der Oxaliplatin-haltigen adjuvanten Chemotherapie untersucht (**Tabelle 1**).

## Literatur

- [1] Renzulli P, Laffer UT (2005) Recent Results Cancer Res 165: 86–104
- [2] Le Voyer TE et al. (2003) J Clin Oncol 21: 2912–2919
- [3] Wein A, persönliche Mitteilung
- [4] Sargent DJ et al. (2001) N Engl J Med 345: 1091–1097
- [5] Schmiegel W et al. (2008) Z Gastroenterol 46: 799–840
- [6] André T et al. (2004) N Engl J Med 350: 2343–2351
- [7] de Gramont A et al. (2007) J Clin Oncol 25 (Suppl): #4007 und oral presentation
- [8] Wolmark N et al. (2005) J Clin Oncol 23 (Suppl): #LBA3500
- [9] Kuebler JP et al. (2007) J Clin Oncol 25: 2198–2204
- [10] Schmoll H-J et al. (2007) J Clin Oncol 25:102–109
- [11] Saltz LB et al. (2007) J Clin Oncol 25: 3456–3461
- [12] Ychou M et al. (2005) J Clin Oncol 23 (Suppl): #3502
- [13] Van Cutsem E et al. (2005) J Clin Oncol 23 (Suppl): #LBA8
- [14] Twelves C et al. (2008) ASCO GI, #274 und oral presentation
- [15] QUASAR Collaborative Group (2007) Lancet 370: 2020–2029

# Adjuvante Systemtherapie des Mammakarzinoms

Dr. Brigitte Rack<sup>1</sup>, Dr. Julia Jückstock<sup>1</sup>, Dr. Christian Schindlbeck<sup>1</sup>, Prof. Dr. Harald Sommer<sup>1</sup>, Prof. Dr. Klaus Friese<sup>1</sup>, Prof. Dr. Wolfgang Janni<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München,

<sup>2</sup>Frauenklinik, Klinikum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Die Mortalitätsrate bei Mammakarzinompatientinnen konnte vor allem mithilfe der Früherkennung und systemischer Therapiemaßnahmen seit den 90er Jahren deutlich gesenkt werden. Sowohl die Gabe von Zytostatika als auch der Einsatz zielgerichtet wirkender Antikörper sowie die endokrine Behandlung gehören zur kurativen Therapie beim primären Mammakarzinom [1–4]. In den Konsensusempfehlungen von St. Gallen wird für die Mehrzahl der Patientinnen eine adjuvante Systemtherapie empfohlen [5].

Bis vor wenigen Jahren waren Anthrazyklin-haltige Dreierkombinationen der Standard in der adjuvanten Therapie bei Mammakarzinompatientinnen [4]. In mehreren Studien wurde eine Verbesserung des Überlebens um 3% bis 6% durch die Hinzunahme von Taxanen zur Therapie mit einem Anthrazyklin nachgewiesen [6] (Abbildung 1). Diese Daten haben zur Zulassung der Taxane für die Behandlung bei nodalpositiven Mammakarzinompatientinnen geführt.

Zur Dosierung und zum Scheduling einer Taxan-haltigen Therapie wurden einige Untersuchungen durchgeführt. So erhielten z.B. in der Studie NSABP B-30 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-30) nodalpositive Patientinnen entweder eine sequenzielle Taxan-haltige Therapie (4 Zyklen AC→T [Doxorubicin/Cyclophosphamid gefolgt von 4 Zyklen Docetaxel]) oder eine Kombinationstherapie (4 Zyklen TAC [Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamid] bzw. 4 Zyklen AT [Doxorubicin/Docetaxel]) [7]. Die endgültige Analyse der Studiendaten ergab ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben bei Mammakarzinompatientinnen, die mit der Sequenztherapie behandelt wurden ( $p=0,006$  und  $p=0,001$ ). Auch bezüglich des Gesamtüberlebens war die Sequenz AC→T der Kombination AT überlegen ( $p=0,034$ ), wobei im Vergleich zur Therapie mit TAC mit einer Reduktion der Mortalitätsrate um 14% ein Trend zu einer verbesserten Prognose beobachtet wurde ( $p=0,086$ ). Unabhängig von der Behandlung hatten prämenopausale Patientinnen, die unter Therapie mehr als 6 Monate amenorrhöisch wurden, eine bessere Prognose. Da in dieser Studie eine längere (8 Zyklen) mit einer kürzeren Chemotherapie (4 Zyklen) verglichen wurde, ist die Aussagekraft der Ergebnisse allerdings gering.

Die Fragestellung der optimalen Applikationsform wurde zudem in der Studie BCIRG 005 (Breast Cancer International Research Group 005) bei nodalpositiven Patientinnen mit HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)/neu-negativem Mammakarzinom untersucht [8]. Die Patientinnen wurden entweder ebenfalls mit der sequenziellen Therapie AC→T (jeweils 4 Zyklen)

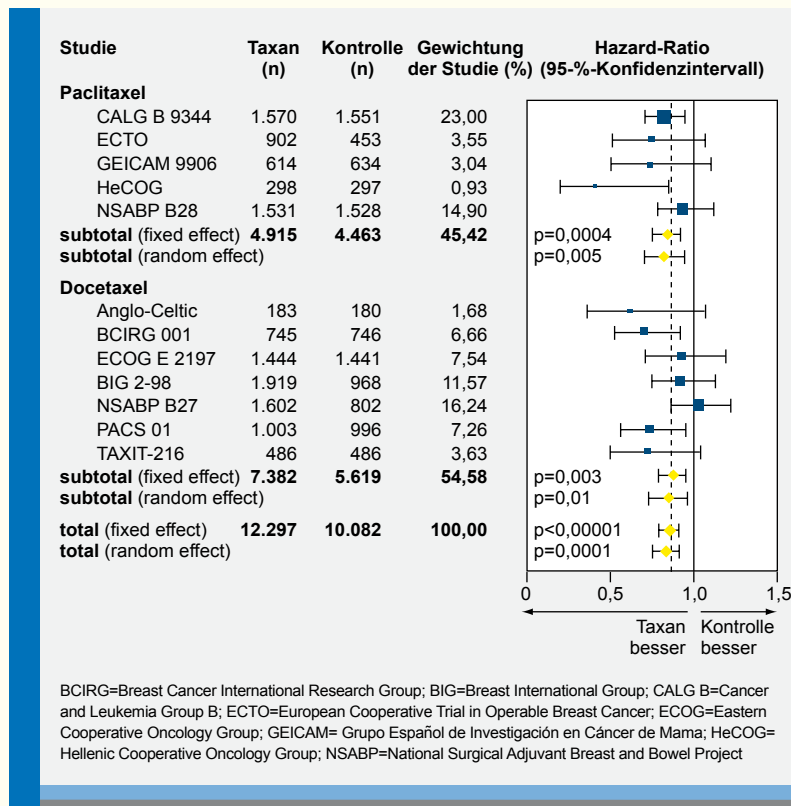


Abbildung 1 ▶ Metaanalyse des Überlebens unter Taxan-haltiger Therapie bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom (modifiziert nach [6])

oder der Kombination TAC (6 Zyklen) behandelt. Bei einer höheren Rate febriler Neutropenien trotz häufigerem Einsatz von G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) – keine Primärprophylaxe – im TAC-Studienarm (18% versus 9%), konnte bei vergleichbarer Therapiedauer kein Unterschied der Effektivität zwischen beiden Regimen sowohl hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens festgestellt werden ( $p=0,98$  und  $p=0,37$ ; **Abbildung 2**).

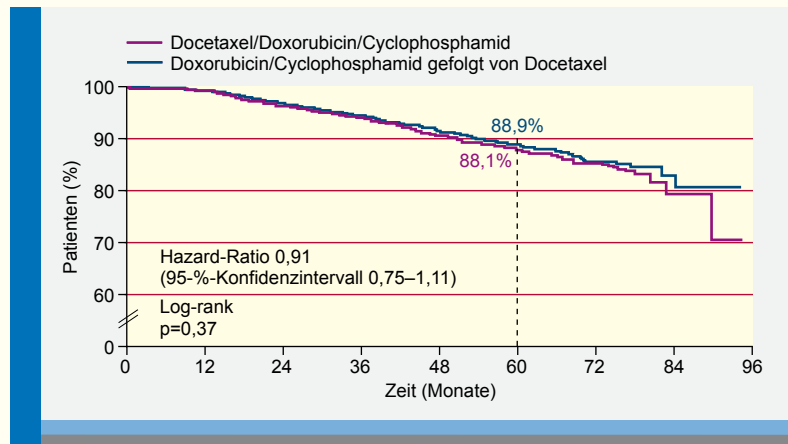
Die bisherigen Daten der deutschen Studie EC-Doc bestätigen die Überlegenheit einer sequenziellen Therapie mit einem Taxan (4 Zyklen EC→Doc [Epirubicin/Cyclophosphamid gefolgt von 4 Zyklen Docetaxel]) im Vergleich zur Therapie ohne Taxan (FE100C [5-FU/Epirubicin/Cyclophosphamid]) bei nodalpositiven Patientinnen sowohl bezüglich des rezidivfreien Überlebens ( $p=0,009$ ) als auch des Gesamtüberlebens ( $p=0,04$ ) [9]. Dieser Benefit war bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom, die älter als 50 Jahre sind, besonders deutlich.

Bei vielen Patientinnen ist nicht sicher, dass sie von einer Chemotherapie profitieren. Faktoren, die mit einer hohen Rate pathologischer Komplettremissionen (pCR) assoziiert sind, konnten in einer aktuellen Metaanalyse bei 6.634 Patientinnen, die eine neoadjuvante Taxan- und Anthrazyklin-basierte Chemotherapie +/- Trastuzumab bekommen haben, identifiziert werden [10]. Als prädiktive Faktoren wurden junges Alter, geringe Tumorgroße, nodalnegative Erkrankung, negativer Hormonrezeptor- und positiver HER2/neu-Status sowie eine geringe Differenzierung des Tumors ermittelt.

### Adjuvante endokrine Therapie – was ist die optimale Therapiestrategie?

Die Empfehlung für den Einsatz von Aromataseinhibitoren in der adjuvanten Therapie bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom basiert auf Ergebnissen mehrerer großer randomisierter Studien, die eine deutliche Verbesserung des rezidivfreien Überlebens durch den Einsatz von Aromataseinhibitoren um etwa 3% bis 5% verglichen mit der Gabe von Tamoxifen allein bestätigen [11–15]. Die optimale Therapiestrategie – die initiale Up-front-Therapie mit einem Aromatasehemmer für 5 Jahre, die Switch-Therapie mit Tamoxifen für 2 bis 3 Jahre gefolgt von einem Aromataseinhibitor bis zu einer Gesamtdauer von 5 Jahren oder die extended endokrine Therapie mit einem Aromataseinhibitor nach 5 Jahren Tamoxifen bis zu einer Gesamtdauer von 10 Jahren – ist jedoch noch nicht ermittelt worden.

Eine aktualisierte Datenauswertung der Studie BIG 1-98 (Breast International Group 1-98) zum Vergleich der Tamoxifen- und Letrozol-Monotherapie ergab nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 76 Monaten



**Abbildung 2** ▶ BCIRG 005-Studie: Gesamtüberleben bei nodalpositiven Patientinnen mit HER2/neu-negativem Mammakarzinom (modifiziert nach [8])

einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des krankheitsfreien ( $p=0,03$ ) und fernmetastasenfreien Überlebens ( $p=0,05$ ) für Patientinnen, die Letrozol erhielten [16]. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens wurde bei Patientinnen ohne Cross-over beobachtet ( $p=0,08$ ). In der zweiten Analyse zum Vergleich der beiden sequenziellen Behandlungen (Tamoxifen gefolgt von Letrozol und umgekehrt) mit der Letrozol-Monotherapie wurde kein Unterschied der Wirksamkeit zwischen den 3 Studienarmen nachgewiesen.

Bestätigt wurde die Überlegenheit einer Sequenztherapie (Tamoxifen gefolgt von Anastrozol) gegenüber einer Tamoxifen-Monotherapie bei postmenopausalen Patientinnen in Bezug auf das rezidivfreie Überleben in einer erneuten Auswertung der Ergebnisse der Studie ABCSG Trial 8 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 8) nach einem medianen Follow-up von 72 Monaten [17]. In einer retrospektiven Analyse einschließlich Cross-over-Patientinnen wurde zudem eine Verbesserung des Gesamtüberlebens beobachtet.

Wie erste Daten der Studie TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational) nach einem medianen Follow-up von 2,75 Jahren zeigen, haben Patientinnen nach Therapie mit Exemestan ein signifikant längeres fernmetastasenfreies Überleben als Patientinnen, die Tamoxifen erhalten haben (Hazard-Ratio [HR] 0,81;  $p=0,03$ ) [18]. Das rezidivfreie Überleben war in beiden Patientinnengruppen vergleichbar ( $p=0,12$ ).

### Metastasiertes Mammakarzinom – Lapatinib und Hormontherapie

In der doppelblinden, placebokontrollierten Studie EGF30008 wird die Kombination von Letrozol mit Lapatinib im Vergleich zur Letrozol-Monotherapie first-line bei 1.286 postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptor-

torpositivem metastasiertem Mammakarzinom und positivem oder unbekanntem HER2/neu-Status untersucht [19]. Die Zwischenergebnisse nach durchschnittlich 2 Jahren Nachbeobachtungszeit weisen sowohl bei Patientinnen mit HER2/neu-positivem Mammakarzinom (8,2 Monate versus 3,0 Monate;  $p=0,019$ ;  $n=219$ ) als auch bei der gesamten Studienpopulation (11,9 Monate versus 10,9 Monate;  $p=0,026$ ) auf ein verlängertes progressionsfreies Überleben nach der Kombinationstherapie hin. Bei Patientinnen mit HER2/neu-negativem Mammakarzinom, bei denen innerhalb von 6 Monaten nach adjuvanter Therapie mit Tamoxifen Metastasen auftraten, ergab sich eine Risikoreduktion bezüglich des progressionsfreien Überlebens (8,3 Monate versus 3,1 Monate;  $p=0,117$ ).

### Zusammenfassung

Die aktuellen Studiendaten bestätigen erneut den Stellenwert der Taxane in der adjuvanten Therapie, wobei die optimale Applikationsweise noch nicht ermittelt wurde.

Während zudem die am besten geeignete Sequenz der endokrinen Therapie noch nicht bestimmt wurde, scheint der Switch von Letrozol zu Tamoxifen ebenfalls wirksam zu sein.

### Literatur

- [1] Clarke MJ (2000) Cochrane Database Systematic Review, CD000485 [http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME]
- [2] Clarke MJ (2001) Cochrane Database Systematic Review, CD000486 [http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME]
- [3] Clarke MJ (2002) Cochrane Database Systematic Review, CD000487 [http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME]
- [4] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2005) Lancet 365: 1687–1717
- [5] Goldhirsch A et al. (2007) Ann Oncol 18: 1133–1144
- [6] De Laurentiis M et al. (2008) J Clin Oncol 26: 44–53
- [7] Swain SM et al. (2008) SABCS, #75 und oral presentation
- [8] Eiermann W et al. (2008) SABCS, #77 und oral presentation
- [9] Nitz U et al. (2008) SABCS, #78 und oral presentation
- [10] von Minckwitz G et al. (2008) SABCS, #79 und oral presentation
- [11] The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group (2008) Lancet Oncol 9: 45–53
- [12] Coates AS et al. (2007) J Clin Oncol 25: 486–492
- [13] Ingle JN et al. (2008) Ann Oncol 19: 877–882
- [14] Jakesz R et al. (2005) Lancet 366: 455–462
- [15] Coombes RC et al. (2007) Lancet 369: 559–570
- [16] Mouridsen HT et al. (2008) SABCS, #13 und oral presentation
- [17] Jakesz R et al. (2008) SABCS, #14 und oral presentation
- [18] Jones SE et al. (2008) SABCS, #15 und oral presentation
- [19] Johnston S et al. (2008) SABCS, #46 und oral presentation

# SUCCESS<sup>C</sup>-Studie – adjuvante Therapie des Mammakarzinoms

Prof. Dr. Wolfgang Janni, Frauenklinik, Klinikum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

**Die Studiengruppe SUCCESS untersucht innovative sowie praktikable Studienkonzepte. In der SUCCESS<sup>C</sup>-Studie soll neben dem Stellenwert der Anthrazykline bei der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms der Einfluss einer gesunden Lebensführung auf die Prognose der Patientinnen geprüft werden.**

**A**ufgrund der Diskussion beim Jahrestreffen der ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2008 zum Stellenwert der Anthrazykline bei der Therapie von Patientinnen mit HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)/neu-negativem Mammakarzinom, werden die Patientinnen in der Studie SUCCESS<sup>C</sup> (Simultaneous Study of Docetaxel Based Anthracycline Free Adjuvant Treatment Evaluation, as well as Life Style Intervention Strategies<sup>C</sup>) entweder mit dem Anthrazyklin-haltigen Regime FEC-Doc (5-Fluorouracil

[5-FU]/Epirubicin/Cyclophosphamid gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel) oder Anthrazyklin-frei mit der Kombination Docetaxel/Cyclophosphamid behandelt (**Abbildung 1**). Im zweiten Teil der Phase-III-Studie werden alle Patientinnen mit einem Body-Mass-Index (BMI) von mehr als 24 erneut randomisiert. Jede Patientin der Interventionsgruppe wird per Telefon für einen Zeitraum von 2 Jahren bei der Umsetzung einer gesunden, aktiven Lebensführung mit moderater Gewichtsreduktion persönlich betreut, unterstützt und motiviert. Dabei steht zusätzlich zur intensiven telefonischen Beratung die Möglichkeit zur Verfügung, der Patientin Gutscheine, eine Sportausrüstung oder Ähnliches zur Förderung der Motivation zukommen zu lassen. Patientinnen der Kontrollgruppe erhalten Informationsmaterial sowie ein kostenloses Abonnement der Zeitschrift Vital. Die Organisation hat die Studienzentrale übernommen. Die



Messung des Körpergewichts und des Taillenumfangs bei den Follow-up-Untersuchungen erfolgt in den jeweiligen Prüfzentren. Primärer Studienendpunkt ist das krankheitsfreie Überleben.

Ergänzt wird das Studienkonzept erneut von einem ambitionierten, translationalen Forschungsprogramm. So werden in der SUCCESS<sup>C</sup>-Studie neben verschiedenen Fragestellungen zu zirkulierenden Tumorzellen die genetischen Eigenschaften des Primärtumors untersucht.

### Vorteile für Patientinnen in der SUCCESS<sup>C</sup>-Studie

Der Einschluss in die Studie bietet den Mammakarzinompatientinnen und den Ärzten folgende positive Aspekte:

- moderne Chemotherapie im konventionellen Toxizitätsbereich,
- neue Entwicklung der zytostatischen Therapie: weniger Toxizität bei gleicher Effektivität,
- Möglichkeit zur Prognoseverbesserung ohne toxische Medikamente: die Änderung der Lebensführung kann für Patientinnen vorteilhaft sein,
- Möglichkeit zur aktiven Mitarbeit: entweder die Patientinnen erhalten ein professionelles Interventionsprogramm oder Informationsmaterial und die Zeitschrift Vital,
- weltweit erste Studie zur endokrinen Therapieintervention bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom auf Basis moderner CTC (Circulating Tumor Cell)-Technologie,
- nicht zugelassene Medikamente werden kostenfrei zur Verfügung gestellt (Docetaxel bei nodalnegativen Patientinnen, Exemestan für alle Patientinnen mit endokriner Aromatasehemmer-basierter Up-front-Therapie – ohne vorherige Tamoxifen-Therapie),
- die Studiendokumentation kann online über das Internet erfolgen,
- regelmäßige Informationen durch Newsletter, die Homepage der Studiengruppe und Studientreffen,
- medizinische Betreuung durch die Studienzentrale,
- Kooperation mit nationalen Kompetenzpartnern und international mit CIRG (Cancer International Research Group), Mayo Clinic sowie Jules-Bordet,
- geplante gepoolte Analyse mit Plan B (aktuelle Studie der WSG [West German Study Group]) und
- umfassendes Studienpaket, das in der Praxis leicht durchzuführen ist.

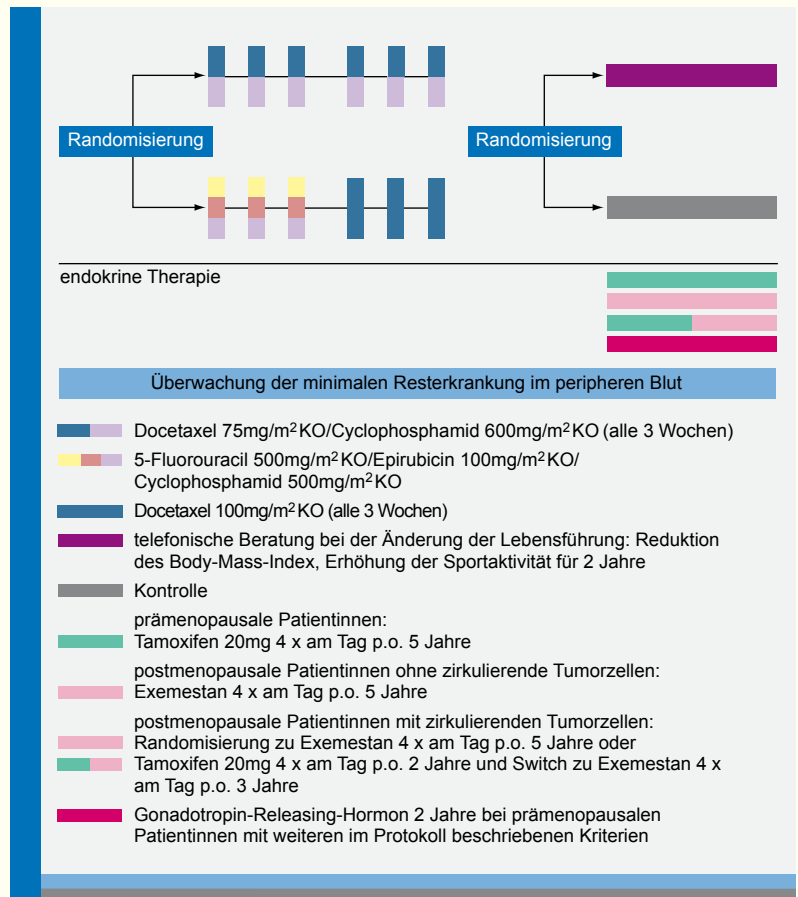


Abbildung 1 ▶ Design der Studie SUCCESS<sup>C</sup>

### Einschlusskriterien

Voraussetzungen für die Rekrutierung der Patientinnen sind folgende Kriterien:

- primäres epitheliales invasives Mammakarzinom pT1–4, pN0–3, pM0,
- histologischer Nachweis axillärer Lymphknotenmetastasen pN1–3 oder nodalnegative Hochrisiko-Patientinnen N0/X definiert als pT ≥2 oder histopathologisches Grading 3 oder Alter ≤35 Jahre oder negativer Hormonrezeptorstatus,
- HER2/neu-negativer Tumor (Immunhistochemie [IHC] negativ oder positiv bzw. Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung [FISH] negativ),
- R0-Resektion des Primärtumors,
- Alter >18 Jahre,
- Allgemeinzustand <2 auf der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Skala,
- adäquate Knochenmarkreserve: Leukozyten ≥3,0 x 10<sup>9</sup>/l und Thrombozyten ≥100 x 10<sup>9</sup>/l und
- Interesse der Patientin an der Umstellung der Lebensführung mit telefonischer Betreuung teilzunehmen bei einem BMI von mehr als 24. ■

# Kolonkarzinom: adjuvante Therapie nach S3-Leitlinie



Interview mit  
Dr. Dirk Arnold,  
Universitätsklinik und Poliklinik  
für Innere Medizin IV,  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Aufgrund neuer Studiendaten, der Entwicklung neuer Chemotherapeutika und zielgerichtet wirkender Substanzen sowie der Verbesserung chirurgischer Techniken wurde die S3-Leitlinie zur Behandlung bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im vorigen Jahr aktualisiert.**

■ **Was ist eine der wichtigsten Änderungen in der aktualisierten S3-Leitlinie zur adjuvanten Therapie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom?**

**Arnold:** Die Neuerung in der adjuvanten Therapie beim Kolonkarzinom betrifft u.a. die Empfehlungen zur adjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC (Union International Contre le Cancer)-Stadium II, die Empfehlung zur Therapie ist „weiter“ geworden [1].

■ **Die Empfehlung bei Patienten mit Kolonkarzinom im UICC-Stadium II ohne Risikofaktoren lautet: „Die adjuvante Chemotherapie kann nach kurativer Resektion durchgeführt werden“. Nach welchen Kriterien ist die Therapieentscheidung zu treffen?**

**Arnold:** Diese Formulierung ist das Ergebnis einer Konsensusentscheidung. Ich bin vom Nutzen der adjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC-Stadium II relativ überzeugt. In einer randomisierten Phase-III-Studie konnte ein klinisch relevanter Überlebensvorteil von 3,6% durch die adjuvante Chemotherapie bei Patienten beobachtet werden, die mehrheitlich ein Kolonkarzinom im UICC-Stadium II aufwiesen [2]. Diese Verbesserung des Überlebens durch 5-Fluorouracil (5-FU) stimmt auch quantitativ mit den Daten der verschiedenen Metaanalysen überein.

Wir besprechen mit den Patienten die Möglichkeit der adjuvanten Chemotherapie und empfehlen diese

in der Regel auch. Ein höheres Alter an sich, ohne relevante Komorbidität, ist kein Ausschlusskriterium. Die adjuvante Chemotherapie wird nicht durchgeführt, wenn der Patient vom Überlebensvorteil nicht überzeugt ist und diese Therapie nicht erhalten möchte.

■ **Zur Therapie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC-Stadium II und Risikofaktoren wird in der S3-Leitlinie angegeben: Die adjuvante Chemotherapie „sollte ... erwogen werden“. Was bedeutet das für den klinischen Alltag?**

**Arnold:** Die Formulierung signalisiert eine stärkere Zustimmung für den Einsatz der adjuvanten Chemotherapie in dieser Situation. Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC-Stadium II mit erhöhtem Risiko sollten fast immer eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Relevante Risikofaktoren sind T4-Tumor, Notfalloperation, Tumorperforation und eine zu geringe Anzahl untersuchter Lymphknoten [1]. Der Lymphknotenstatus ist dabei der wichtigste Risikofaktor: Nur, wenn mindestens 12 Lymphknoten untersucht wurden und tumorfrei sind, liegt ein UICC-Stadium II des Kolonkarzinoms vor. Sind weniger Lymphknoten untersucht worden, besteht ein fast gleich hohes Risiko für ein Rezidiv wie im UICC-Stadium III.

■ **Welche Chemotherapie sollte bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC-Stadium II eingesetzt werden?**

**Arnold:** Bei Patienten mit Kolonkarzinom im UICC-Stadium II und Risikofaktoren verlängert die Kombinationstherapie mit Oxaliplatin und 5-FU im Vergleich zur 5-FU-Monotherapie die krankheitsfreie Überlebenszeit in ähnlichem Ausmaß wie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC-Stadium III. Wir setzen entweder das Regime FOLFOX (5-FU/Folinsäure [FA]/Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin/Oxaliplatin) ein. Das XELOX-Schema befindet sich in der klinischen Prüfung, aber wir haben im klinischen Alltag gute Erfahrungen mit der Gabe von XELOX bei Patienten gemacht, bei denen kein Port gelegt werden konnte oder die eine Infusion ablehnten.

Bei Patienten ohne zusätzliche Risikofaktoren ist der Vorteil durch die adjuvante Chemotherapie geringer, weshalb wir die besser verträgliche Monotherapie mit

einem Fluoropyrimidin präferieren. Ich appliziere bevorzugt Capecitabin, weil die orale Gabe für die Patienten angenehmer ist. Capecitabin hat darüber hinaus ein relativ günstiges Nebenwirkungsprofil und ist mindestens so wirksam wie die 5-FU/FA-Therapie. Die Bolus-Gabe von 5-FU sollte nach der neuen Leitlinie nicht mehr eingesetzt werden, da sie toxischer und weniger effektiv ist.

**■ Bei Patienten mit Kolonkarzinom im UICC-Stadium III wird die adjuvante Chemotherapie uneingeschränkt empfohlen. Wie zuverlässig wird diese Empfehlung im klinischen Alltag umgesetzt?**

**Arnold:** Die Ärzte wissen, dass bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC-Stadium III in der Regel eine adjuvante Chemotherapie indiziert ist. Nach meinem Eindruck wird die adjuvante Chemotherapie aber noch zu selten angewandt – wahrscheinlich aufgrund des Risikos bei vermeintlich problematischen Begleiterkrankungen – fälschlicherweise auch bei älteren Patienten.

**■ Die Therapie mit Oxaliplatin und 5-FU wird bei Patienten mit Kolonkarzinom im UICC-Stadium III empfohlen. Welche Regime kommen in Frage?**

**Arnold:** In Deutschland werden FOLFOX-Regime favorisiert. Eine zukünftige Option könnte das XELOX-Schema sein. Das XELOX-Schema ist durch die orale Gabe für die Patienten angenehmer und das Nebenwirkungsprofil günstiger als von FOLFOX4. Die Daten zur Wirksamkeit einer Studie zum Vergleich von XELOX versus 5-FU-Monotherapie liegen noch nicht vor, werden aber für dieses Jahr erwartet. Unsere eigenen Erfahrungen mit XELOX sind gut.

**■ Wie behandeln Sie Patienten mit Kontraindikationen für Oxaliplatin?**

**Arnold:** Die Alternative zur Kombination ist die Fluoropyrimidin-Monotherapie. Hierbei hat die orale Behandlung mit Capecitabin einen hohen Stellenwert, was auch den Angaben in der aktuellen S3-Leitlinie entspricht [1]. Ein häufiger Grund, kein Oxaliplatin einzusetzen, ist das Risiko für die Oxaliplatin-induzierte Polyneuropathie, das einige Patienten – zumeist aus beruflichen Gründen – ablehnen.

**■ Was ist eine weitere wichtige Änderung in der aktualisierten S3-Leitlinie?**

**Arnold:** Es wurden auch die Empfehlungen für perioperative Behandlungsmodalitäten bei Patienten mit isolierten, primär resektablen Lebermetastasen aktualisiert [1]. Die Empfehlungen sind zurückhaltend formuliert, aber der Einsatz einer post- oder perioperativen Chemotherapie bei diesen Patienten wurde erstmals in die Leitlinie aufgenommen.

**■ Wie ist die Datenlage zur perioperativen Chemotherapie bei Patienten mit isolierten Lebermetastasen?**

**Arnold:** Die Patienten befinden sich nach der Lebermetastasenresektion in einer adjuvanten Therapiesituation. Der behandelnde Arzt muss die gleichen Vor- und Nachteile wie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC-Stadium II oder III beachten. Ergebnisse einer Metaanalyse von 2 vorzeitig abgebrochenen randomisierten Studien zeigen numerisch einen Überlebensvorteil nach adjuvanter Chemotherapie mit 5-FU/FA [3]. Allerdings wurde die statistische Signifikanz für die adjuvante Chemotherapie aufgrund kleiner Fallzahlen bzw. vorzeitigem Studienabbruch nur tendenziell erreicht. Bei einer weiteren Studie zur perioperativen Therapie (prä- und postoperative Gabe von FOLFOX) wurde gegenüber der ausschließlichen Resektion ein Vorteil hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens von etwa 9% beobachtet, jedoch das Signifikanzniveau in der Intent-to-Treat-Analyse sehr knapp verfehlt [4]. So bleibt ein Restzweifel, weshalb in der S3-Leitlinie angegeben wird: Die präoperative Chemotherapie „kann in begründeten Ausnahmefällen erwogen werden“ und die adjuvante Chemotherapie „kann erwogen werden“ [1]. Wichtig ist, dass die Indikation für die perioperative Chemotherapie durch die Leitlinie gedeckt ist. In anderen europäischen Ländern wird das perioperative Therapiekonzept im klinischen Alltag bereits regelmäßig praktiziert.

„Bei Patienten mit Kolonkarzinom im UICC-Stadium III wird die adjuvante Chemotherapie noch zu selten angewandt, insbesondere bei älteren Patienten.“

**■ Wie gehen Sie in Halle bei Patienten mit isolierten Lebermetastasen vor?**

**Arnold:** Wir empfehlen nach der Lebermetastasenresektion eine adjuvante Chemotherapie, um den Patienten die bestmöglichen Voraussetzungen für ein Langzeitüberleben zu gewährleisten. Wenn die Patienten bereits vor der Operation zu uns kommen, informieren wir sie auch über die Option der präoperativen Chemotherapie, bei der wir eine Oxaliplatin-haltige Kombinationstherapie applizieren. ■

**Literatur**

- [1] Schmiegel W et al. (2008) Z Gastroenterol 46: 799–840
- [2] QUASAR Collaborative Group (2007) Lancet 370: 2020–2029
- [3] Mitry E et al. (2008) J Clin Oncol 26: 4906–4911
- [4] Nordlinger B et al. (2008) Lancet 371: 1007–1016

# Neoadjuvante Therapie des Harnblasenkarzinoms

Prof. Dr. Hartmut Link, Medizinische Klinik I, Hämatologie Onkologie, Westfal-Klinikum, Kaiserslautern

**In Deutschland wird jährlich bei mehr als 25.000 Menschen ein Harnblasenkarzinom diagnostiziert. 30% der Patienten haben ein muskelinvasives Karzinom, etwa ein Drittel dieser Patienten hat bereits während der Primärtherapie nicht entdeckte Metastasen. Bei 25% der Patienten mit Harnblasenkarzinom, die eine radikale Zystektomie erhalten, kann eine Lymphknotenbeteiligung nachgewiesen werden [1, 2].**

Bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom wird eine 5-Jahres-Mortalitätsrate von 50% beobachtet. Anhand pathologischer Befunde kann mithilfe der Tumorausbreitung (TNM [Tumor, Nodes, Metastasis]-Stadium) das Risiko für einen tödlichen Krankheitsverlauf bestimmt werden. Bei Patienten mit Infiltration der Muskulatur liegt die 5-Jahres-Überlebensrate nach Zystektomie und Lymphadenektomie bei 66% [2]. Bei Patienten, bei denen Lymphknoten betroffen sind, besteht hingegen eine Wahrscheinlichkeit für das Überleben nach 10 Jahren von 20% bis 27% [2].

Mit einer radikalen Zystektomie ist eine wirksame lokale Therapie mit einer geringen Rate an Rezidiven im Beckenbereich möglich. Rezidive entstehen durch okkulte Metastasen, die bereits bei der Diagnosestellung vorhanden waren. Es gibt daher folgende Gründe für eine zusätzliche systemische Chemotherapie – auch bei Patienten mit einem Tumor, der klinisch auf die Harnblase begrenzt ist:

- hohe Rezidivrate bei ausschließlich definitiver Harnblasenresektion,
- geringer, aber deutlicher Überlebensvorteil nach einer Kombinationschemotherapie bei Patienten mit klinisch nachweisbaren Metastasen und
- histopathologische Merkmale des Primärtumors, die auf ein hohes Rezidivrisiko hinweisen.

Eine neoadjuvante (präoperative) Chemotherapie wird im Vergleich zur adjuvanten (postoperativen) Chemotherapie aus folgenden Gründen bevorzugt eingesetzt:

- die neoadjuvante Chemotherapie erfolgt zum frühestmöglichen Zeitpunkt, zu dem die Anzahl der Mikrometastasen gering ist,
- die In-vivo-Chemosensitivität des Karzinoms wird überprüft,
- die Chemotherapie wird von den Patienten vor der Zystektomie besser vertragen und kann sicherer durchgeführt werden als nach der Zystektomie und
- die Datenlage und die Qualität der Studien zur Effektivität der adjuvanten Chemotherapie sind nicht ausreichend [2].

Es sollten jedoch folgende potenzielle Nachteile der neoadjuvanten Chemotherapie berücksichtigt werden:

- das klinische Staging mit Computer- oder Kernspintomographie hat eine Genauigkeit von 70%; eine Überbehandlung der Patienten, die keine muskelinvasive Tumorerkrankung haben, ist möglich,
- eine verzögerte Zystektomie könnte das Behandlungsergebnis bei Patienten mit nicht Chemotherapie-sensitivem Karzinom beeinträchtigen und
- die Nebenwirkungen der Chemotherapie können das Behandlungsergebnis der Zystektomie und die Methode der Harnableitung ungünstig beeinflussen.

Die Wirksamkeit der neoadjuvanten Chemotherapie mit 3 Zyklen MVAC (Methotrexat/Vinblastin/Doxorubicin/Cisplatin) konnte in der US-amerikanischen Studie Intergroup Trial 0080 bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom anhand der Reduktion der Harnblasenkarzinom-bedingten Todesfälle um 33% ( $p=0,002$ ) und einer absoluten Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens von 14% nachgewiesen werden [3]. Die Daten der Studie der International Collaboration of Trialists' vom MRC (Medical Research Council, UK), von der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) und anderen Studiengruppen, bestätigen diesen Überlebensvorteil bei fast 1.000 Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie

mit CMV (Cisplatin/Methotrexat/Vinblastin) erhalten haben [4].

Da verschiedene randomisierte Phase-III-Studien unterschiedliche Ergebnisse lieferten, wurden mehrere Metaanalysen zum Effekt der neoadjuvanten Chemotherapie durchgeführt. Eine Metaanalyse mit 3.005 Patienten aus 11 Studien und die kombinierte Analyse von 2 nordischen Studien ergaben 5 Jahre nach neoadjuvanter Chemotherapie einen deutlichen Überlebensvorteil von 5% bzw. 8% [5, 6]. Bei Patienten mit einem Harnblasenkarzinom im klinischen T3-Stadium wurde eine Verbesserung des Überlebens von 11% erreicht [6].

Nur Chemotherapiekombinationen mit Cisplatin und mindestens einem weiteren Medikament ergaben einen relevanten Überlebensvorteil [5, 7]. Untersucht wurden die Kombinationen MVAC, MVEC (Methotrexat/Vinblastin/Epirubicin/Cisplatin), CMV, CM (Cisplatin/Methotrexat), Cisplatin/Adriamycin, Cisplatin/5-Fluorouracil (5-FU) und CarboMV (Carboplatin/Methotrexat/Vinblastin). Derzeit ist noch nicht geklärt, ob moderne Protokolle mit neueren Zytostatika ebenso effektiv sind, obwohl in einer retrospektiven Analyse der neoadjuvanten Therapie mit 4 Zyklen Gemcitabin/Cisplatin vergleichbare Ansprechraten wie mit dem MVAC-Regime erzielt wurden [8].

Die EAU (European Association of Urology) empfiehlt in ihren aktuellen Leitlinien bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom eine neoadjuvante Chemotherapie, die Cisplatin enthält, unabhängig von der definitiven Therapie (Empfehlungsgrad A) [2]. Die multimodale Behandlung mit neoadjuvanter Chemotherapie gilt als Standard bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom. ■

## Literatur

- [1] Prout GR Jr et al. (1979) *Cancer* 43: 2532–2539
- [2] Stenzl A et al. (2008) Guidelines on Bladder Cancer, Muscle-invasive and Metastatic. European Association of Urology – EAU [<http://www.uroweb.org>]
- [3] Grossman HB et al. (2003) *N Engl J Med* 349: 859–866
- [4] Hall RR (2002) *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: #710
- [5] Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration (2005) *Eur Urol* 48: 202–205
- [6] Sherif A et al. (2004) *Eur Urol* 45: 297–303
- [7] Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration (2003) *Lancet* 361:1927–1934
- [8] Dash A et al. (2008) *Cancer* 113: 2471–2477

## Hämatologie/Onkologie und Rheumatologie

# Das Unternehmen Chugai Pharma expandiert

**Im Januar 2009 wurde die Zulassung für den Antikörper Tocilizumab zur Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis durch die Europäische Kommission erteilt.**

Mit der Markteinführung seines neuen Antikörpers Tocilizumab (RoACTEMRA®) hat Chugai Pharma seinen bisherigen Aktionsradius Hämatologie/Onkologie um den Indikationsbereich Rheumatologie erweitert. Entwickelt wurde der rekombinante, humanisierte Antikörper von Chugai Pharma in Kooperation mit der Universität Osaka.

Tocilizumab bindet spezifisch sowohl an die löslichen (sIL-6R) als auch an die membrangebundenen (mIL-6R) Rezeptoren für Interleukin (IL)-6. Indiziert ist der Antikörper für die Kombinationstherapie mit Methotrexat bei erwachsenen Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die nicht ausreichend auf eine Behandlung mit einem oder mehreren DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) bzw. TNF (Tumor-Nekrose-Faktor)-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Entwickeln die Patienten eine Methotrexat-Unverträglichkeit oder ist die Fortführung der Applikation von Methotrexat nicht sinnvoll, kann Tocilizumab auch als Monotherapie eingesetzt werden.

In Deutschland wird Tocilizumab von Chugai Pharma zusammen mit Roche Pharma vertrieben. ■

# Pharmakogenetischer Marker für die Hämatotoxizität

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom ist aufgrund der schlechten Prognose die Vermeidung von therapiebedingten Toxizitäten, die die Lebensqualität reduzieren, wichtig. Die Identifizierung von Patienten mit hohem Risiko für eine Neutropenie unter einer Kombinationschemotherapie könnte eine gezielt eingesetzte G-CSF-Prophylaxe ermöglichen.

Die Kombination FLOT (5-Fluorouracil [5-FU]/Folinsäure [FA]/Oxaliplatin/Docetaxel) ist eine effektive Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom. Bei 48% der Patienten tritt jedoch eine Hämatotoxizität vom Grad 3/4 auf [1].

Ziel der translationalen Untersuchung bei einer Phase-II-Studie der AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie) war, pharmakogenetische Marker zu identifizieren, die Patienten mit hohem Risiko für eine Hämatotoxizität vom Grad 3/4 charakterisieren [2].

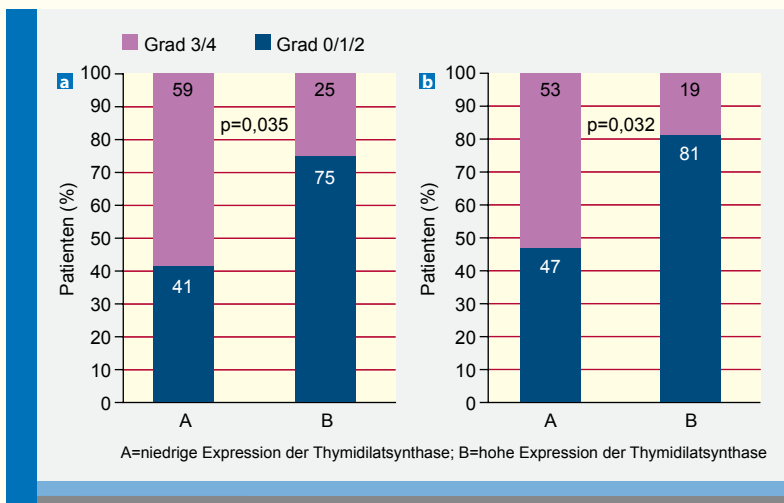
## Thymidilatsynthase – potenzieller Prädiktor für Hämatotoxizität

Bei 50 Patienten mit fortgeschrittenem gastrointestinalem Tumor wurde der Einfluss von 24 Polymorphismen bei 15 Genen untersucht, deren Produkte bei dem Transport bzw. dem Metabolismus der Substanzen des FLOT-Schemas eine Funktion haben oder an der DNA-Reparatur beteiligt sind. Beobachtet wurde eine signifikante Assoziation zwischen dem Polymorphismus des Promotors der Thymidilatsynthase und dem Auftreten von Grad-3/4-Hämatotoxizitäten bei den Patienten ( $p=0,024$ ).

Die Patienten können anhand des Polymorphismus des Promotors in eine Gruppe mit niedriger Expression des Enzyms und eine Gruppe mit hoher Expression der Thymidilatsynthase eingeteilt werden. Eine reduzierte Expression der Synthase korreliert mit einer erhöhten 5-FU-Aktivität. In der Studie der AIO trat bei 59% der Patienten mit einer niedrigen Expression der Thymidilatsynthase eine Hämatotoxizität vom Grad 3/4 auf im Vergleich zu 25% der Patienten mit hoher Expression des Enzyms ( $p=0,035$ ; **Abbildung 1**).

Insbesondere hinsichtlich der Grad-3/4-Neutropenie war der Unterschied zwischen niedriger und hoher Expression mit 53% der Patienten im Vergleich zu 19% der Patienten deutlich ( $p=0,032$ ). Umgekehrt hatten 86% der Patienten mit einer Grad-3/4-Neutropenie den Genotyp, der mit einer niedrigen Expression der Thymidilatsynthase assoziiert ist.

Kein anderer Genpolymorphismus hatte einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Hämatotoxizität. Ein Zusammenhang des Polymorphismus der Thymidilatsynthase mit der Effektivität der Chemotherapie wurde nicht festgestellt.



**Abbildung 1** ▶ Auftreten von a) Hämatotoxizitäten und b) Neutropenien bei Patienten mit niedriger bzw. hoher Expression der Thymidilatsynthase (modifiziert nach [2])

## Literatur

- [1] Al-Batran SE et al. (2008) Ann Oncol 19: 1882–1887
- [2] Goekkurt E et al. (2009) Ann Oncol 20: 481–485

## Bewerbung für den Chugai Science Award 2009

# Forschung in der Hämatologie und Onkologie

Die Stammzell- und Knochenmarktransplantation ist eines der innovativsten Forschungsgebiete in der Hämatologie und Onkologie. Insbesondere die Möglichkeit der Kuration bei Patienten mit malignen Erkrankungen durch eine Transplantation treibt die intensive Forschung in diesem Wissenschaftsbereich immer wieder voran.

Auch in diesem Jahr wird der Chugai Science Award wieder verliehen. Diese Auszeichnung wird seit 2002 jährlich für herausragende wissenschaftliche Leistungen auf dem Gebiet der Knochenmark- und Stammzelltransplantation ausgeschrieben. Chugai Pharma möchte mit diesem Preis vor allem junge Wissenschaftler für ihre besonderen Leistungen in diesem Forschungsgebiet auszeichnen.

### Wissenschaftliche Arbeiten

Eingereicht werden können wissenschaftliche Arbeiten zur klinischen und experimentellen Knochenmark- und Stammzelltransplantation, die zum Zeitpunkt der Einreichung überhaupt noch nicht oder innerhalb der letzten zwölf Monate veröffentlicht wurden. Die Arbeiten müssen in Einfacher Ausfertigung eingereicht werden. Das Höchstalter der teilnehmenden Wissenschaftler ist 42 Jahre.

Das Höchstalter der teilnehmenden Wissenschaftler ist 40 Jahre. Der Preis ist mit 5.000 Euro dotiert.

Als Gremium für die Bewertung der eingereichten wissenschaftlichen Arbeiten fungieren führende deutsche Experten auf dem Forschungsgebiet der Hämatologie und Onkologie.

**CHUGAI SCIENCE AWARD**

ENREICHUNGSDATUM  
**31.05.09**

**CHUGAI SCIENCE AWARD**  
Chugai Pharma verleiht den Chugai Science Award 2009 für:  
**Herausragende wissenschaftliche Leistungen auf dem Gebiet der klinischen oder experimentellen Knochenmark- und Stammzelltransplantation**

**TEILNAHMEBEDINGUNGEN**  
Eingereicht werden können wissenschaftliche Arbeiten, die zum Zeitpunkt der Einreichung noch nicht oder innerhalb der letzten zwölf Monate veröffentlicht wurden. Die Arbeiten müssen in Einfacher Ausfertigung eingereicht werden. Das Höchstalter der teilnehmenden Wissenschaftler ist 42 Jahre.

**PREISGELD**  
Der Chugai Science Award ist mit 5.000 Euro dotiert.

Bewerbungen müssen in Einfacher Ausfertigung in Originalform eingereicht werden.

Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
Hämatologie, Poliklinik I  
Fetscherstraße 74  
01307 Dresden

Weitere Auskünfte über die Teilnahme am Chugai Science Award sind unter:  
[www.chugaipharma.de](http://www.chugaipharma.de)

### Bewerbung

Der Einsendeschluss für die wissenschaftlichen Arbeiten ist der 31. Mai 2009. Die Bewerbungen sind in 5facher Ausfertigung einzureichen bei:  
Prof. Dr. Gerhard Ehninger,  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus,  
Medizinische Klinik und Poliklinik I,  
Fetscherstraße 74,  
01307 Dresden.

Weitere Auskünfte zum Chugai Science Award sind auf der Webseite von Chugai Pharma zu finden:  
([www.chugaipharma.de](http://www.chugaipharma.de)).

## EDITORIAL BOARD

**Basara, Nadežda,**  
Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Leipzig

**Ehninger, Gerhard,**  
Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

**Ho, Anthony D.,**  
Medizinische Klinik und Poliklinik V, Universitätsklinikum Heidelberg

**Link, Hartmut,**  
Medizinische Klinik I, Westpfalz-Klinikum GmbH, Kaiserslautern

**Schmitz, Norbert,**  
Abteilung Hämatologie und Stammzelltransplantation, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg

**Straka, Christian,**  
Abteilung Hämatologie und Onkologie, Argirov Klinik Starnberger See, Berg

## IMPRESSUM

### Onkologisch 1/2009

**Herausgeber:**  
Chugai Pharma Marketing Ltd.,  
Frankfurt am Main

Springer Medizin Verlag GmbH  
Wissenschaftliche Kommunikation  
Tiergartenstraße 17  
69121 Heidelberg

**Corporate Publishing:**  
Ulrike Hafner (Leitung),  
Dr. Katharina Finis (verantwortlich),  
Dr. Friederike Holthausen,  
Sabine Jost, Dr. Claudia Krekeler,  
Dr. Sabine Lohrengel, Dr. Annemarie Musch,  
Dr. Petra Stawinski, Teresa Windelen

**Redaktionelle Mitarbeit:**  
Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen  
© Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2009

**Grafische Konzeption & Design:**  
Künkel+Lopka Medienentwicklung

**Layout:** buske-grafik, Heidelberg

**Druck:** Grosch! Druckzentrum, Eppelheim

**online:** [www.chugaipharma.de](http://www.chugaipharma.de)  
[www.onkodin.de](http://www.onkodin.de)

**ISSN print:** 1865-5769  
**ISSN online:** 1865-5815

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Springer