

Onkologisch

Magenkarzinom

中外製薬





Prof. Dr. Martin Schuler,
Essen

Therapie des Magenkarzinoms – eine interdisziplinäre Herausforderung

Tumoren des Magens und des gastroösophagealen Übergangs sind die fünfthäufigsten zum Tode führenden Tumorerkrankungen in Deutschland. Nach histologischer Klassifikation überwiegen Adenokarzinome, dabei wird ein Zusammenhang mit chronischen Gastritiden und einer *Helicobacter-pylori*-Infektion angenommen. Die Daten der deutschen Tumorregister dokumentieren eine sinkende Inzidenz des klassischen Magenkarzinoms, zeigen aber eine steigende Inzidenz der mit der Refluxkrankheit assoziierten Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs.

Die Prognose der Patienten mit lokalisierten Magenkarzinomen ist streng mit der Qualität der chirurgischen Resektion assoziiert, wobei nur durch eine R0-Resektion günstige Langzeitergebnisse erreicht werden können. Da eine R0-Resektion jedoch nur bei 60% bzw. 40% der Patienten mit Karzinomen der Stadien T3 bzw. T4 gelingt, sind multimodale Behandlungskonzepte erforderlich. Dabei ist zu

berücksichtigen, dass etwa die Hälfte der Patienten bereits älter als 70 Jahre ist und die Patienten somit häufig nicht für intensive Therapiekonzepte geeignet sind. Insbesondere bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren gibt es weiterhin keinen internationalen Konsens für das optimale Vorgehen. Die Studienkonzepte und Studienergebnisse zeigen in verschiedenen Kontinenten und Ländern beispielsweise einen grundlegend unterschiedlichen Stellenwert der adjuvanten

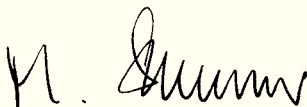
Chemotherapie, der neoadjuvanten Strahlentherapie und des Ausmaßes der chirurgischen Resektion: Während in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) bevorzugt eine adjuvante Radiochemotherapie eingesetzt wird, die die Ergebnisse der dort praktizierten, weniger radikalen Operationsverfahren scheinbar verbessert, zeigen Daten japanischer Studien positive Effekte der adjuvanten Chemotherapie mit S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) oder Uracil/Tegafur. Für die Wirkung dieser Substanzen scheinen genetische Polymorphismen von besonderer Bedeutung zu sein, da die positiven Ergebnisse aus dem ostasiatischen Raum bei Patientenkollektiven aus westlichen Industrienationen nicht erreicht werden konnten. In der europäischen Studie MAGIC (Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy) mit rund 500 Patienten wurde der Vorteil einer perioperativen Chemotherapie mit einem Fluoropyrimidin, einem Platinderivat und einem Anthrazyklin beobachtet (Cunningham D et al., 2006, *N Engl J Med* 355: 11–20). Allerdings hatte aufgrund von Toxizitäten weniger als die Hälfte der Patienten die postoperative Chemotherapie protokollgerecht erhalten können. Dies liefert gute Argumente für ausschließlich präoperativ durchgeführte Induktionstherapien. In kleineren Phase-I- und Phase-II-Studien führte eine sequenzielle Induktionstherapie bestehend aus Chemotherapie gefolgt von Radiochemotherapie zu guten Ergebnissen. Eine solche Induktionstherapie muss jedoch weiterhin als wissenschaftliche Fragestellung oder individualisierte Behandlung in spezialisierten Zentren angesehen werden. In seinem Hauptbeitrag fasst Hansjochen Wilke die aktuelle Datenlage zur perioperativen Therapie bei Patienten mit Adenokarzinom des Magens und ösophago-gastralen Übergangs zusammen.

„In der Behandlung von Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom ist die Integration neuer zielgerichtet wirkender Substanzen in die Therapieprotokolle vielversprechend.“

Die Prognose für Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom ist weiterhin nicht zufriedenstellend. In Phase-III-Studien konnte gezeigt werden, dass Kombinationschemotherapien bestehend aus einem Fluoropyrimidin, einem Platinderivat und einem Taxan sowohl bei Remissionsrate als auch bei Überlebenswahrscheinlichkeit den Zweifachkombinationen überlegen sind. Dieser Fortschritt geht jedoch mit einer deutlich erhöhten Toxizität der Therapie, insbesondere Polyneuropathien, Mukosiden und Hämatotoxizität, einher. In mehreren Therapieoptimierungsstudien wurden verschiedene sogenannte Split-Dose-Protokolle entwickelt, die bei vergleichbarer Dosisintensität besser verträglich sind (Al-Batran SE et al., 2008, Ann Oncol 19: 1882–1887; Lorenzen S et al., 2007, Ann Oncol 18: 1673–1679). Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass Oxaliplatin und Cisplatin bzw. Capecitabin und 5-Fluorouracil äquipotent sind, was eine weitere Therapieerleichterung in der palliativen Situation ermöglicht. Wie in einer weiteren Studie beobachtet wurde, kann eine Zweitlinientherapie mit Irinotecan einer alleinigen Supportivtherapie überlegen sein (Thuss-Patience P et al., 2009, Onkologie 32 (Suppl): V597, oral presentation). Dieses Ergebnis ist jedoch aufgrund einer geringen Patientenzahl in der Studie kritisch zu beurteilen.

In der Behandlung von Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom ist die Integration neuer zielgerichtet wirkender Substanzen in die Therapieprotokolle vielversprechend. Wie in der Phase-III-Studie ToGA gezeigt wurde, verbessert der zusätzliche Einsatz des gegen HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) gerichteten Antikörpers Trastuzumab bei Patienten mit HER2-positivem Magenkarzinom die Ergebnisse einer Standardchemotherapie deutlich (van Cutsem E et al., 2009, J Clin Oncol (Suppl): LBA4509). Ein nächster Schritt wird die Überprüfung der Wirkung des Antikörpers in der perioperativen Behandlung sein. Ebenso wird der Einsatz der bei Patienten mit kolorektalen Tumoren etablierten Antikörper Cetuximab, Panitumumab und Bevacizumab in Kombinationstherapien bei Patienten mit Magenkarzinom untersucht. Salah-Eddin Al-Batran gibt in seinem Hauptbeitrag einen Überblick zur Therapie bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom.

Bislang ist der prädiktive Wert der KRAS-Mutation für die Wirksamkeit der Anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)-Antikörper bei Patienten mit Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts nicht etabliert. Generell wird es auch bei der Behandlung der Patienten mit Magenkarzinom wichtig sein, Prädiktoren für die Wirkung insbesondere der neuen zielgerichtet wirkenden Substanzen zu identifizieren, um den Patienten eine wirksame und sichere Therapie anbieten zu können.



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

INHALT

04 Perioperative Therapie beim Adenokarzinom des Magens und ösophagogastralen Übergangs

Prof. Dr. Hansjochen Wilke, Essen

06 Therapie des metastasierten Magenkarzinoms

PD Dr. Salah-Eddin Al-Batran,
Frankfurt am Main

08 Chirurgie des Magenkarzinoms

Im Gespräch mit
PD Dr. Karsten Ridwelski, Magdeburg

10 Capecitabin ist wirksam – unabhängig vom Alter der Patienten

2010 Gastrointestinal Cancers Symposium,
American Society of Clinical Oncology,
Orlando/USA, 22. bis 24. Januar 2010

12 Literatur

Einsatz von Lenograstim im Praxisalltag

14 Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Lenograstim

15 Service

Zytologieseminare –
Myeloproliferative Neoplasien

15 Impressum

Perioperative Therapie beim Adenokarzinom des Magens und Ösophagogastralen Übergangs

Prof. Dr. Hansjochen Wilke, Zentrum für Internistische Onkologie/Hämatologie mit Zentrum für Palliativmedizin, Kliniken Essen-Mitte, Essen

Aufgrund von Rezidiven nach einer Operation mit primär kurativer Intention versterben immer noch viele Patienten mit neu diagnostiziertem Magenkarzinom an der Tumorerkrankung – insbesondere bei Vorliegen initial bereits lokal fortgeschrittener Tumorstadien. Letzteres trifft bei Diagnosestellung auf etwa 60% der Patienten zu. Perioperative Therapiestrategien sind daher wichtig.

Weltweit werden immer mehr Patienten mit einem Magenkarzinom prä-, peri- oder postoperativen multimodalen Behandlungskonzepten zugeführt, um die unverändert ungünstige Prognose nach alleiniger Chirurgie zu verbessern.

Adjuvante Chemotherapie

Die Ergebnisse mehrerer Metaanalysen von randomisierten Studien, in denen eine adjuvante Chemotherapie mit der alleinigen Chirurgie verglichen wurde, deuten insgesamt einen marginalen Überlebensvorteil von 4% bis 6% zugunsten der adjuvanten Chemotherapie an [1–3]. Allerdings konnte ein Überlebensvorteil nur in asiatischen Studien nachgewiesen werden. Ein solches Vorgehen ist deshalb außerhalb klinischer Studien für Patienten westlicher Industrienationen nicht indiziert.

Adjuvante Chemostrahlentherapie

In einer US-amerikanischen Phase-III-Studie (Intergroup Study INT0116) mit 556 Patienten wurde nach R0-Resektion eine postoperative Chemostrahlentherapie mit Bolus-5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure (FS) im Vergleich zu keiner weiteren Therapie untersucht [4]. Sowohl beim krankheitsfreien als auch beim Gesamtüberleben zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil von absolut 10% zugunsten der postoperativen Chemostrahlentherapie ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,005$). Einer Multivariatanalyse dieser Ergebnisse zufolge profitierten alle Patientensubgruppen außer Patienten mit einem

Karzinom vom diffusen Typ nach Lauren-Klassifikation [5]. Das wesentliche Problem an dieser Studie ist, dass das chirurgische Vorgehen nicht den in Europa üblichen Standards entsprach. Bei mehr als 50% der Patienten wurden nicht einmal Minimalanforderungen an eine adäquate Chirurgie (D1-Dissektion) erfüllt. Darüber hinaus wurden in randomisierten europäischen Studien mit alleiniger Chirurgie (D2-Dissektion obligat) 5-Jahres-Überlebenszeiten erreicht, die im retrospektiven Vergleich mindestens so gut waren wie die Überlebenszeit mit postoperativer Chemostrahlentherapie in der Intergroup-Studie INT0116 [6, 7]. Deshalb wird die postoperative Chemostrahlentherapie nur als eine Therapieoption für Patienten angesehen, die nicht nach den in Deutschland geforderten Kriterien einer modernen onkologischen Chirurgie operiert wurden.

Perioperative (prä- und postoperativ) Chemotherapie

Ohne R0-Resektion können Patienten mit Magenkarzinom derzeit nicht kurativ behandelt werden. Deshalb sind Therapiestrategien, die unter anderem höhere R0-Resektionsraten ermöglichen können, von besonderem Interesse. In zwei randomisierten Studien (MAGIC [Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy], FFCD 9703 [Fondation Française de Cancérologie Digestive]) wurde der Vorteil einer perioperativen Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chirurgie gezeigt [8–10] (**Tabelle 1** und **2**). Diese Phase-III-Studien schlossen Patienten mit Adenokarzinomen des Magens, des Ösophagogastralen Übergangs und auch des distalen Ösophagus (Siewert-Stadien I–III) ein. Dies ist grundsätzlich akzeptabel, da die Wirksamkeit der Chemotherapie bei den genannten Tumorlokalisationen nicht unterschiedlich ist. In der Studie MAGIC wurden 503 Patienten in zwei Therapiearme randomisiert: alleinige Chirurgie versus prä- und postoperative Chemotherapie – geplant waren jeweils drei Zyklen ECF (Epirubicin/Cisplatin/5-FU) prä- und postoperativ. Die postoperative

Studie	Therapie	Patienten (n)	T-Kategorien T1/2	T-Kategorien T3/4	N-Kategorien N0/1	N-Kategorien N2/3
MAGIC	CS	250	52%	48%	84%	16%
	S	253	37%	63%	71%	30%
FFCD	CS	113	42%	58%	33% (N-)	67% (N+)
	S	110	32%	68%	20% (N-)	80% (N+)
EORTC 40954	CS	72	50%	46%	19% (N0)	k.A.
	S	72	66%	34%	39% (N0)	k.A.

CS = präoperative Chemotherapie, S = Chirurgie, k.A. = keine Angaben

Tabelle 1 ▶ Tumorstadien in randomisierten Studien nach präoperativer Chemotherapie (modifiziert nach [7, 9, 10, 11])

Komplikationsrate (45% bei alleiniger Chirurgie versus 46% bei perioperativer Chemotherapie) und Letalität (jeweils 6% nach 30 Tagen) war in beiden Therapiearmen relativ hoch, aber vergleichbar. Die 5-Jahres-Überlebensraten zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil von absolut 13% zugunsten der perioperativen Chemotherapie (36% versus 23%; $p=0,009$). In einer multivariaten Analyse war die perioperative Chemotherapie für die Behandlungsergebnisse eine unabhängige prognostische Variable. Der Einfluss der drei postoperativen ECF-Zyklen auf das Gesamtergebnis der MAGIC-Studie bleibt unklar, da nur etwa 40% der Patienten die geplante postoperative Chemotherapie erhalten hatten; sie war bei der Mehrzahl der Patienten nach der Operation nicht durchführbar oder wurde nicht toleriert. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich in der Studie FCCD 9703, in der bei 223 Patienten zwei bis drei Zyklen einer prä- und postoperativen Therapie mit Cisplatin/5-FU im Vergleich zur alleinigen Chirurgie untersucht wurden. Die postoperative Letalität und Komplikationsrate waren nicht signifikant unterschiedlich. Der Unterschied beim 5-Jahres-Überleben betrug absolut 14% zugunsten der perioperativen Chemotherapie (38% versus 24%; $p=0,021$).

In einer kleineren Phase-III-Studie der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 40954) zum Vergleich der präoperativen Chemotherapie mit zwei Zyklen PLF (Cisplatin/FS/5-FU) mit der alleinigen Chirurgie bei 144 Patienten mit uT3/T4-Tumoren konnte kein signifikanter Unterschied beim Gesamtüberleben gezeigt werden [11] (**Tabelle 2**). Die Ergebnisse deuten aber einen positiven Trend zugunsten der präoperativen Chemotherapie an.

Zusammenfassung

Die bisherigen Ergebnisse mit den verschiedenen Behandlungsmethoden lassen sich wie folgt zusammenfassen: Nach R0-Resektion ist eine postoperative Chemotherapie nicht indiziert. Dies gilt nach adäquater Chirurgie auch für die postoperative Chemostrahlen-

Studie	Therapiearm	PFS (HR) 95%-KI	OS (HR) 95%-KI
MAGIC	CSC versus S	0,66 (0,53–0,81) $p<0,0001$	0,75 (0,60–0,93) $p=0,009$
FFCD	CSC versus S	0,65 (0,48–0,89) $p=0,003$	0,69 (0,50–0,95) $p=0,02$
EORTC 40954	CSC versus S	0,76 (0,49–1,16) $p=0,2003$	0,84 (0,52–1,35) $p=0,466$

HR= Hazard-Ratio; 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; CSC = perioperative Chemotherapie; S = Chirurgie

Tabelle 2 ▶ Progressionsfreies (PFS) und Gesamtüberleben (OS) in randomisierten Studien nach perioperativer Chemotherapie (modifiziert nach [7, 9, 10, 11])

therapie. Die perioperative Chemotherapie, basierend auf einer Cisplatin/5-FU enthaltenden Chemotherapie, verbessert im klinischen Stadium II und III die Prognose der Patienten mit Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs und Magens. Dies gilt ohne Zweifel für lokal fortgeschrittene Tumoren, definiert als uT3/uT4, bei denen die perioperative Chemotherapie als neuer Standard anzusehen ist (Evidenzlevel 1). In frühen Tumorstadien wird ein möglicher positiver Einfluss der perioperativen Chemotherapie kontrovers diskutiert und kann derzeit nicht eindeutig beurteilt werden. ■

Literatur

- [1] Mari E et al. (2000) Ann Oncol 11: 837–843
- [2] Janunger KG et al. (2002) Eur J Surg 168: 597–608
- [3] Buyse M et al. (2009) J Clin Oncol 27: 211s, #4539 und poster presentation
- [4] Macdonald JS et al. (2001) N Engl J Med 345: 725–730
- [5] Macdonald JS et al. (2009) J Clin Oncol 27: 205s, #4515 und poster presentation
- [6] Bajetta E et al. (2002) Ann Oncol 13: 299–307
- [7] Bouché O et al. (2005) Ann Oncol 16: 1488–1497
- [8] D'Ugo D et al. (2009) Lancet Oncol 10: 191–195
- [9] Cunningham D et al. (2006) N Engl J Med 355: 11–20
- [10] Boige V et al. (2007) J Clin Oncol 25: 200s, #4510 und oral presentation
- [11] Schuhmacher C et al. (2009) J Clin Oncol 27: 204s, #4510 und oral presentation

Therapie des metastasierten Magenkarzinoms

PD Dr. Salah-Eddin Al-Batran, Klinik für Onkologie und Hämatologie am Krankenhaus Nord-west, Frankfurt am Main

Bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder ösophagogastralen Übergangs ist die Chemotherapie bislang die Standardbehandlung. Durch den Einsatz von Kombinationstherapien kann in dieser Situation das Überleben der Patienten im Vergleich zu Best Supportive Care verlängert werden [1]. Zudem ist ein Erhalt oder sogar eine Verbesserung der Lebensqualität möglich. Letzteres ist für die Patienten besonders wichtig. Die Verfügbarkeit verschiedener zytotoxischer Substanzen und – seit Kurzem auch – eines therapeutischen Antikörpers für die Kombinationstherapie ermöglicht eine differenziertere Therapie.

Kombinationstherapien mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Cisplatin ohne oder mit Epirubicin (ECF) waren lange Zeit die Standardbehandlung bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom. Kombinationstherapien mit 5-FU/Cisplatin wurden weltweit am häufigsten eingesetzt. Mit diesen Kombinationstherapien kann meist ein partielles Ansprechen bzw. eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden, die für den Erhalt der Lebensqualität des Patienten wichtigen Parameter Ansprechdauer und Zeit bis zur Progression (TTP) sind allerdings nicht zufriedenstellend [2–5]. Die Überlegenheit von ECF im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Cisplatin/5-FU ohne Anthrazyklin ist bislang nicht gezeigt worden. Durch die Hinzunahme weiterer zytotoxischer Substanzen konnte die Behandlung von Patienten mit Magenkarzinom verbessert werden.

Oxaliplatin und Capecitabin

Beim ECF-Regime ist der Austausch von Cisplatin durch Oxaliplatin (O) und 5-FU durch Capecitabin (X) möglich. Dies wurde in der Phase-III-Studie REAL 2 (n=1.002) gezeigt [6]. Oxaliplatin und Capecitabin erwiesen sich in den Kombinationstherapien beim Gesamtüberleben (OS) als nicht unterlegen im Vergleich zu Cisplatin bzw. 5-FU. Mit EOX wurde im Vergleich zu ECF ein signifikant verlängertes OS erreicht (median 11,2 Monate versus 9,9 Monate; p=0,020). In den Oxaliplatin-haltigen Therapiearmen EOF und EOX wurden verglichen mit den Cisplatin-haltigen Therapiearmen ECF und ECX unter anderem seltener Anämien, Neutropenien und throm-

boembolische Ereignisse beobachtet. Diarrhöen und periphere Neuropathien waren in den Cisplatin-haltigen Therapiearmen seltener.

In zwei weiteren Phase-III-Studien wurden Oxaliplatin bzw. Capecitabin in Zweifachkombinationen (ohne Epirubicin) eingesetzt. Die Kombination von Oxaliplatin plus 5-FU/Folinsäure (FLO) wurde in einer deutschen Studie (n=220) mit FLP (5-FU/Folinsäure/Cisplatin) verglichen [7]. Unter FLO wurden seltener Anämien, Leukopenien, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Alopezie, Nierentoxizität und thromboembolische Ereignisse berichtet als unter FLP. Das progressionsfreie Überleben (PFS) war mit FLO im Vergleich zu FLP länger (median 5,7 Monate versus 3,8 Monate), der Unterschied war nicht signifikant. Ähnliches galt für das OS (median 10,8 Monate versus 8,7 Monate). In einer Subgruppenanalyse zeigte sich, dass ältere Patienten (>65 Jahre) von der Therapie mit FLO besonders profitierten: Im Vergleich zu FLP war die Ansprechrate in dieser Patientengruppe signifikant höher (41,3% versus 16,7%; p<0,001), die Zeit bis zum Therapieversagen (median 5,4 Monate versus 2,3 Monate; p<0,001) und das PFS (6,0 Monate versus 3,1 Monate; p=0,029) waren signifikant verlängert. Das OS war, wenngleich nicht signifikant, unter FLO länger als unter FLP (13,9 Monate versus 7,2 Monate). In der ML17032-Studie (n=316) zum Vergleich von Capecitabin/Cisplatin versus 5-FU/Cisplatin konnte beim PFS und OS die Nichtunterlegenheit des Capecitabin-haltigen Schemas gezeigt werden [8]. Die Verträglichkeit beider Kombinationstherapien war insgesamt vergleichbar. Eine gemeinsame Analyse der Studien REAL 2 und ML17032 ergab beim OS einen signifikanten Vorteil zugunsten Capecitabin-basierter Kombinationen im Vergleich zu 5-FU-basierten Kombinationen (medianes OS 10,7 Monate versus 9,5 Monate; p=0,027) [9].

Docetaxel

Der Einsatz von Docetaxel wurde insbesondere in der Phase-III-Studie V325 (n=445) zum Vergleich von Docetaxel plus Cisplatin/5-FU (DCF) versus Cisplatin/5-FU untersucht [10]. Unter DCF wurde die TTP von median 3,7 Monaten unter Cisplatin/5-FU auf 5,6 Monate signifikant

verlängert ($p \leq 0,001$). Ein signifikanter Vorteil zugunsten von DCF zeigte sich auch bei der Ansprechrate (37% versus 25%; $p=0,01$) und dem OS (median 9,2 Monate versus 8,6 Monate; $p=0,02$). Zudem konnten unter DCF die Lebensqualität (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) und der bestehende Allgemeinzustand (Karnofsky-Index) der Patienten länger erhalten werden ($p=0,01$ bzw. $p=0,009$). Allerdings wurden Grad-3/4-Neutropenien unter DCF häufiger beobachtet als unter Cisplatin/5-FU (82% versus 57%). Damit stieg auch das Infektionsrisiko während der Neutropenie von 12% mit Cisplatin/5-FU auf 29% mit DCF ($p < 0,05$). Die Nebenwirkungsraten waren bei älteren Patienten (>65 Jahre) besonders hoch. Bei den Todesfällen aufgrund von Toxizitäten zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Studienarmen. Alternative Regime zu DCF mit vergleichbarer Wirksamkeit und verbessertem Nebenwirkungsprofil sind die sogenannten FLOT- und T-PLF-Protokolle [11, 12].

Zielgerichtete Therapie

Vor Kurzem wurde der gegen HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)-gerichtete Antikörper Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin oder 5-FU plus Cisplatin zur Therapie von Patienten mit HER2-positivem, metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder ösophagogastralen Übergangs zugelassen. In der Phase-III-Studie ToGA konnte das OS durch die Zugabe von Trastuzumab zu einer Chemotherapie mit Capecitabin oder 5-FU plus Cisplatin im Vergleich zur Chemotherapie allein signifikant verlängert werden (13,8 Monate versus 11,1 Monate; $p=0,0046$) [13]. Dabei profitierten insbesondere Patienten mit deutlich positivem Ergebnis in der HER2-Bestimmung (Immunhistochemie [IHC] 3+ oder IHC2+ und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung [FISH]-positiv) von der Zugabe von Trastuzumab (**Abbildung 1**). Etwa 87% der Patienten erhielten in dieser Studie die orale Form Capecitabin als Fluoropyrimidin.

Fazit

Bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom ist zunehmend eine differenziertere Therapie möglich: Die Therapiestrategie sollte individuell entsprechend des HER2-Status und der klinischen Situation des Patienten gewählt werden. Potenzielle Toxizitäten und Belastungen einer Therapiestrategie müssen im Gesamtkontext der zu erwartenden Effektivität bewertet werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten weniger mit den potenziellen Nebenwirkungen der Therapie als vielmehr mit der Tumormprogression und den damit assoziierten Symptomen

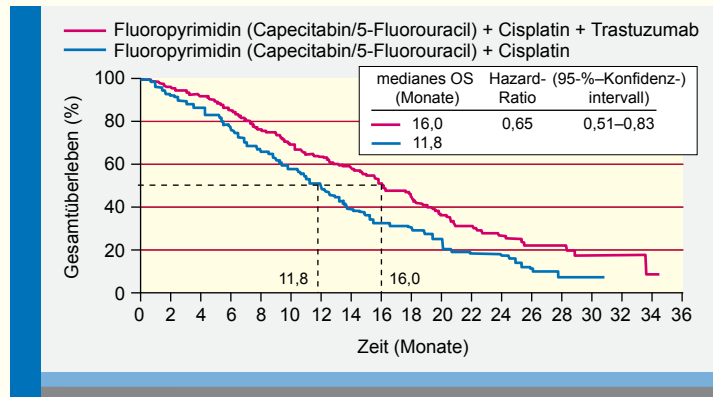


Abbildung 1 ▶ ToGA-Studie: Gesamtüberleben bei Patienten mit deutlich positivem HER2-Testergebnis, Kaplan-Meier-Analyse (modifiziert nach [13])

im Zusammenhang steht. Patienten mit HER2-positivem Tumor sollten eine Trastuzumab-basierte Therapie erhalten. Die zu favorisierenden Schemata sind Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin oder 5-FU plus Cisplatin. Patienten mit HER2-negativem Tumor sollten die Kombination Platinderivat/Fluoropyrimidin, bei gutem Allgemeinzustand auch plus Docetaxel erhalten. Vor allem ältere Patienten (biologisches Alter >65 Jahre) oder Patienten mit kardialen oder renalen Vorerkrankungen sollten beispielsweise Oxaliplatin anstelle von Cisplatin erhalten. Durch den Einsatz von Capecitabin anstelle von 5-FU kann auf die Implantation eines venösen Portsystems verzichtet werden, die orale Gabe ist zudem patientenfreundlicher als die Dauerinfusion. Die weitere klinische Entwicklung der Targeted Therapies in Kombination mit einer Chemotherapie, der sequenzielle Einsatz der verfügbaren Behandlungsoptionen (Zweit- und Drittlinientherapie) und zunehmend personalisierte Therapiestrategien könnten die palliative Behandlung von Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom weiter verbessern. ■

Literatur

- [1] Richards DA et al. (2007) Expert Opin Investig Drugs 16: 1059–1068
- [2] van Cutsem E et al. (2006) J Clin Oncol 24: 4991–4997
- [3] Ohtsu A et al. (2003) J Clin Oncol 21: 54–59
- [4] Vanhoefler U et al. (2000) J Clin Oncol 18: 2648–2657
- [5] Kim NK et al. (1993) Cancer 71: 3813–3818
- [6] Cunningham D et al. (2008) N Engl J Med 358: 36–46
- [7] Al-Batran SE et al. (2008) J Clin Oncol 26: 1435–1442
- [8] Kang YK et al. (2009) Ann Oncol 20: 666–673
- [9] Okines AF et al. (2009) Ann Oncol 20: 1529–1534
- [10] van Cutsem E et al. (2006) J Clin Oncol 24: 4991–4997
- [11] Al-Batran SE et al. (2008) Ann Oncol 19: 1882–1887
- [12] Lorenzen S et al. (2007) Ann Oncol 18: 1673–1679
- [13] van Cutsem E et al. (2009) J Clin Oncol 27 (Suppl): LBA4509 und oral presentation

Chirurgie des Magenkarzinoms



Interview mit
PD Dr. Karsten Ridwelski,
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie,
Klinikum Magdeburg gGmbH, Magdeburg

Die komplette Gastrektomie mit D2-Lymphadenektomie ist bei nahezu allen Patienten mit operablem Magenkarzinom aufgrund des bei der Diagnose meist bereits fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums Standardtherapie. Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom und gutem Allgemeinzustand können von einer perioperativen Chemotherapie profitieren.

■ **Wie viele Patienten mit nicht fernmetastasiertem Magenkarzinom können durch eine alleinige Operation geheilt werden?**

Ridwelski: Wir haben in Magdeburg eine große Qualitätssicherungsstudie durchgeführt. Die aktuelle Auswertung umfasst 2.200 Patienten, die bundesweit in 120 Kliniken operiert wurden. 90% dieser Patienten wurden primär operiert, 84% dieser Patienten konnten R0-reseziert werden und hatten dementsprechend eine Chance auf Heilung der Tumorerkrankung. Der Anteil der R0-resezierten Patienten ist damit höher als in der großen deutschen Magenkarzinomstudie von Siewert et al. (Siewert RJ et al., 1998, Ann Surg 228: 449–461). Vor etwa 20 Jahren lag in der zitierten Studie die R0-Resektionsrate bei 72%. Auch in der heutigen Zeit treten bei 40% bis 60% der Patienten trotz R0-Resektion innerhalb von zwei Jahren Rezidive auf. Die höhere R0-Resektionsrate führen wir auf eine verbesserte Früherkennung sowie neue Operationstechniken zurück.

■ **In Deutschland erhalten die Patienten in der Regel eine komplette Gastrektomie mit D2-Lymphadenektomie. Was ist der Hintergrund für dieses doch sehr radikale chirurgische Vorgehen?**

Ridwelski: Die komplette Gastrektomie ist in Deutschland Standardtherapie für nahezu alle operablen Magenkarzinome. Nur bei kleinen Karzinomen vom intestinalen Typ nach Lauren-Klassifikation, die im Bereich des Antrums liegen, kann auch eine Magenteilresektion in Betracht kommen. Diese frühen Stadien werden aber in Deutschland nur selten diagnostiziert. Die D2-Lymphadenektomie ist Standard, weil den Ergebnissen randomisierter klinischer Studien zufolge eine Subgruppe der Patienten von der D2-Lymphadenektomie einen deutlichen Langzeitüberlebensvorteil hat. Diese Patienten können wir weder prä- noch intraoperativ selektieren. Erst bei der pathohistologischen Aufarbeitung des Tumormaterials können diese Patienten identifiziert werden. Diese Subgruppe macht immerhin 15% bis 18% der Patienten aus.

■ **Wie bewerten Sie Morbidität und Mortalität nach einer D2-Lymphadenektomie?**

Ridwelski: Bei der D2-Lymphadenektomie werden zusätzlich zu den Lymphknoten, die den Magen umgeben (D1-Lymphadenektomie), auch die Lymphknoten entfernt, die an den großen Blutgefäßen im Oberbauch liegen, das heißt die Lymphknoten an der Bauchspeicheldrüse oder am Lebereingang. Wichtig für die postoperative Lebensqualität ist, dass die D2-Lymphadenektomie organerhaltend durchgeführt wird. Im Bereich des Pankreas und der Milz werden daher nur die sichtbaren und operativ leicht zugänglichen Lymphknoten entfernt. Wir verzichten auf die Pankreaslinksresektion und die Splenektomie. Diese modifizierte Form der D2-Lymphadenektomie führt im Vergleich zur D1-Lymphadenektomie nicht zu einem Anstieg der therapiebedingten Mortalität. Desweiteren manifestiert sich aus unseren Erfahrungen heraus keine Verschlechterung der Lebensqualität. Bezüglich der Lebensqualität der Patienten findet sich der entscheidende Unterschied zwischen kompletter Gastrektomie und distaler Magenteilresektion bzw. Erhalt der Kardia. In unserer Qualitätssicherungsstudie zeigte sich, dass sich einige Magenchirurgen unter Berücksichtigung der Lebens-

qualität des Patienten im Einzelfall für die subtotale Magenteilresektion entscheiden. Es gibt Hinweise, dass die Langzeitprognose dieser Patienten nicht schlechter ist als bei gastrektomierten Patienten. Diese Hinweise sind aber nicht durch Ergebnisse randomisierter Studien abgesichert.

■ **In Asien werden Patienten mit Magenkarzinom oft weniger radikal operiert. Warum?**

Ridwelski: Die Inzidenz des Magenkarzinoms ist in Asien deutlich höher. Screening und Vorsorgemaßnahmen sind daher besser etabliert. Die Anzahl der Patienten, die in einem frühen Tumorstadium diagnostiziert werden, ist dadurch höher. Daraus resultiert eine steigende Anzahl der Patienten, die weniger radikal operiert werden müssen. Magenkarzinom-Patienten werden in Asien vielfach in großen Zentren mit pro Jahr bis zu 1.000 Patienten behandelt. Entsprechend gut ist natürlich auch die chirurgische Expertise.

■ **Welche Bedeutung hat die perioperative Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom?**

Ridwelski: Die perioperative Chemotherapie kann die Prognose der Patienten deutlich verbessern. In der MAGIC-Studie (Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy) wurde das Konzept der perioperativen Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom mit der alleinigen Operation verglichen (Cunningham D et al., 2006, N Engl J Med 355: 11–20). Die 5-Jahres-Überlebensrate wurde durch die Chemotherapie von 23% auf 36% gesteigert. Damit ist eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate um etwa 50% zu verzeichnen.

■ **Das perioperative Konzept sieht eine prä- und eine postoperative Chemotherapie vor. Welchen Anteil haben beide Chemotherapien am zusätzlichen Therapieerfolg?**

Ridwelski: Die präoperative Chemotherapie ist bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom (Stadien T3, T4) sowie bei Verdacht auf Lymphknotenbefall indiziert. Die neoadjuvante Chemotherapie ist wahrscheinlich wichtiger für die Prognoseverbesserung als die postoperative Chemotherapie. Darauf deuten die Ergebnisse der MAGIC-Studie hin, in der alle Patienten eine präoperative Chemotherapie erhielten. Aufgrund von Nebenwirkungen wurde nur einem Teil der Patienten auch die postoperative Chemotherapie verabreicht. Dennoch zeigte sich ein deutlicher Vorteil bei der 5-Jahres-Überlebensrate.

■ **Wie gut vertragen die Patienten die perioperative Chemotherapie?**

Ridwelski: Die präoperative Chemotherapie beeinflusst den operativen Eingriff nicht signifikant. Allerdings sollten die Patienten an einem ausgewiesenen Zentrum behandelt werden und sich in einem guten Allgemein- und Ernährungszustand befinden; dann sind Morbidität und Letalität im Vergleich zur alleinigen Operation nicht signifikant erhöht. Postoperativ vertragen erfahrungsgemäß nicht alle Patienten noch einmal eine Chemotherapie. Die Indikation sollte in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und Wunsch des Patienten gestellt werden. Wir erzwingen die postoperative Chemotherapie nicht, raten aber dazu bei Patienten mit ausreichend gutem Allgemeinzustand.

„Eine orale Chemotherapie ist auch bei Patienten mit Magenkarzinom möglich.“

■ **Welchen Stellenwert hat die alleinige postoperative Chemotherapie?**

Ridwelski: Die alleinige postoperative Chemotherapie hat in kleineren randomisierten Studien keinen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen Operation gezeigt. Erst Metaanalysen konnten den Signifikanznachweis erbringen (Panzini I et al., 2002, Tumori 88: 21–27; Sun P et al., 2009, Br J Surg 96: 26–33). Aufgrund dieser Datenlage ist die alleinige adjuvante Chemotherapie kein Standard in Deutschland. Im Einzelfall kann sie jedoch indiziert sein. Ein typisches Beispiel ist ein Patient, der primär operiert wurde und bei dem sich intraoperativ ein höheres Tumorstadium herausstellt als präoperativ angenommen wurde. Auf Basis der Studie von Macdonald et al. sollte in dieser Situation unbedingt die Indikation für eine adjuvante Radio/Chemotherapie (RT/CT) geprüft werden (Macdonald JS et al., 2001, N Engl J Med 345: 725–730). Allerdings ist die Datenlage hier nicht ausreichend für eine abschließende Bewertung, weshalb Nutzen und Risiko der zusätzlichen adjuvanten Bestrahlung besonders sorgfältig gegeneinander abzuwägen sind.

■ **Ist bei Magenkarzinom-Patienten auch eine orale Chemotherapie möglich?**

Ridwelski: Die meisten Patienten mit Magenkarzinom haben eine normale Verdauung und Resorption, sodass eine orale Therapie möglich ist. Natürlich dürfen keine Schluckstörungen oder eine gestörte Magenpassage vorliegen. In Japan beispielsweise wird routinemäßig ein orales 5-Fluorouracil-Präparat als adjuvante Chemotherapie eingesetzt. ■

Capecitabin ist wirksam – unabhängig vom Alter der Patienten

2010 Gastrointestinal Cancers Symposium, American Society of Clinical Oncology, Orlando/USA, 22. bis 24. Januar 2010

Das orale Fluoropyrimidin Capecitabin hat sich zur Behandlung von Patienten mit gastrointestinalen Tumoren, speziell kolorektalen Karzinomen, aber auch Magen- und Pankreaskarzinomen, als äquieffektive Therapiealternative zur infusionalen Gabe von 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FS) etabliert. Das gilt unabhängig vom Krankheitsstadium und Lebensalter der Patienten sowohl für die Mono- als auch die Polychemotherapie. Aktuelle Daten vom Gastrointestinal Cancers Symposium 2010 der American Society of Clinical Oncology (ASCO GI) bestätigen dies.

Ältere Patienten (≥70 Jahre) mit Kolonkarzinom im Stadium III können von der adjuvanten Behandlung mit dem XELOX-Regime, der Kombination aus Capecitabin (Xeloda®) und Oxaliplatin, in gleichem Ausmaß profitieren wie jüngere Patienten (<70 Jahre). Dies zeigen Subgruppenanalysen einer großen randomisierten Phase-III-Studie (NO16968) bei 1.886 Patienten, die postoperativ entweder mit XELOX oder 5-FU/FS behandelt wurden [1]. Alle Patienten hatten einen guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] Performance Status 0–1). Das Alter der Patienten betrug im Mittel 61 bis 62 Jahre, rund 20% der Patienten in beiden Therapiearmen waren bereits ≥70 Jahre.

Beim primären Endpunkt der Studie, dem krankheitsfreien Überleben (DFS), zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit XELOX (Hazard-Ratio [HR] 0,80; $p=0,0045$). Der Vorteil im DFS nahm im Zeitverlauf zu: Nach drei Jahren hatte der absolute Unterschied bei der DFS-Rate 4,4% betragen, nach vier Jahren waren es 6,1% und nach fünf Jahren 6,3%. Nach fünf Jahren waren noch 66,1% der Patienten im XELOX-Arm krankheitsfrei versus 59,8% der Patienten im 5-FU/FS-Arm.

Im Gesamtüberleben zeigte sich ein numerischer Vorteil mit einer relativen Reduktion des Sterberisikos um 13% (HR 0,87; $p=0,1486$) und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 77,6% versus 74,2% zugunsten des XELOX-Regimes.

Subgruppenanalysen bestätigen die Wirksamkeitsvorteile des XELOX-Regimes unabhängig vom

Patientenalter (Tabelle 1). Die geplante Subgruppenanalyse zum Vergleich der Wirksamkeit bei Patienten <65 Jahre versus Patienten ≥65 Jahre ergab nach drei Jahren eine fast identische relative Risikoreduktion im DFS um 20% (<65 Jahre; HR 0,80) bzw. 19% (≥65 Jahre; HR 0,81). Bezogen auf das Gesamtüberleben profitierten die älteren Patienten ebenfalls in ähnlichem Ausmaß wie die jüngeren Patienten von der Behandlung mit XELOX: Das relative Sterberisiko wurde bei den ≥65-Jährigen um 10% versus 13% bei den <65-Jährigen reduziert (HR 0,90 versus HR 0,87). Eine zweite ungeplante Subgruppenanalyse zum Vergleich der Wirksamkeit bei Patienten <70 Jahre versus Patienten ≥70 Jahre ergab auch für die ≥70-Jährigen Vorteile beim DFS und Gesamtüberleben, der Vorteil war jedoch bei den Patienten <70 Jahre jeweils etwas größer (Tabelle 1).

Nahezu identische Ergebnisse zeigten sich bezogen auf das Alter der Patienten beim rezidivfreien Überleben (RFS) nach drei Jahren. Das RFS betrug im XELOX-Arm für alle Patienten 72%, für die <70-Jährigen 73% und für die ≥70-Jährigen 69%. Die relative Reduktion des Rezidivrisikos im Vergleich zum Kontrollarm mit 5-FU/FS lag in einem vergleichbaren Bereich von etwa 20% (Tabelle 1).

Die Nebenwirkungsrate war im XELOX-Arm bei den ≥70-Jährigen nur leicht erhöht im Vergleich zu den Patienten <70 Jahre. Verglichen mit 5-FU/FS traten unter XELOX häufiger neurosensorische Beschwerden und Übelkeit/Erbrechen auf. Neutropenie-bedingte Komplikationen, speziell febrile Neutropenien, waren unter 5-FU/FS häufiger – jeweils unabhängig vom Alter der Patienten.

Metaanalyse bestätigt: Capecitabin und 5-FU/FS äquieffektiv

Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse bei rund 6.000 Patienten mit metastasiertem bzw. fortgeschrittenem Kolorektal- oder Magenkarzinom bestätigen Capecitabin – bezogen auf das Gesamtüberleben der Patienten – als äquieffektive Alternative zur

5-FU/FS-Infusion [2]. Die Metaanalyse basiert auf den Patientendaten aus sechs multizentrischen randomisierten Phase-III-Studien. In allen sechs Studien war Capecitabin mit infusionalem 5-FU/FS entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Zytostatika (\pm Bevacizumab) verglichen worden. Es handelte sich jeweils um Nichtunterlegenheitsstudien mit dem Endpunkt Gesamtüberleben. Die stratifizierte nicht adjustierte Analyse ergab, dass die mit Capecitabin behandelten Patienten im Median 23,1 Monate überlebten, die mit 5-FU/FS behandelten Patienten 22,4 Monate (HR 0,94; $p=0,0489$). Die multivariate Cox-Regressionsanalyse bestätigte dieses Ergebnis. Einziger signifikanter prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben war der Allgemeinzustand der Patienten (ECOG Performance Status ≥ 1 versus 0: $p<0,0001$). Keinen relevanten prognostischen Einfluss hatte das Lebensalter der Patienten ($p=0,2582$).

Hohe Compliance unter Capecitabin

Erste Daten einer prospektiven Kohortenanalyse aus der Schweiz bei 191 Patienten mit mehrheitlich kolorektalem Karzinom (74%), aber auch Pankreas- bzw. Magenkarzinom, bestätigen unabhängig vom Alter und Allgemeinzustand der Patienten eine hohe Compliance (87%) unter oraler Capecitabin-Therapie [3]. Die Patienten hatten Capecitabin (neo)adjuvant oder in der metastasierten Situation als First-, Second- bzw. Third-line-Behandlung erhalten. Ziel der Kohortenanalyse war es, zu untersuchen, welchen Einfluss die Patientenführung auf die Compliance und damit auf den Therapieerfolg hat. Es zeigte sich, dass Nebenwirkungen, die unmittelbar mit der oralen Einnahme in Zusammenhang stehen, wie zum Beispiel Übelkeit/Erbrechen oder Appetitverlust, die Compliance ungünstig beeinflussen können. Zudem wurde beobachtet, dass die aktive Unterstützung des Patienten durch den Arzt, den Umgang mit Nebenwirkungen erleichtert und die Compliance fördert. Wichtige Faktoren sind danach die ausführliche Aufklärung über potenzielle Nebenwirkungen, einschließlich prophylaktischer Maßnahmen, sowie das Führen eines Patiententagebuchs.

Dosisanpassungen im klinischen Alltag

In einer weiteren Studie aus der Schweiz, einer prospektiven Beobachtungsstudie bei 178 Patienten mit Kolorektal-, Magen- oder Pankreaskarzinom wurden die initiale Dosierung von Capecitabin im klinischen Alltag und die Gründe für eventuelle Dosisanpas-

Subgruppen	3-Jahres-DFS		HR (95%-KI)
	XELOX	5-FU/FS	
<65 versus ≥ 65 Jahre			
▪ <65 Jahre (n=1.142)	72%	69%	0,80 (0,65-0,98)
▪ ≥ 65 Jahre (n=744)	68%	62%	0,81 (0,64-1,03)
<70 versus ≥ 70 Jahre			
▪ <70 Jahre (n=1.477)	72%	69%	0,79 (0,66-0,94)
▪ ≥ 70 Jahre (n=409)	66%	60%	0,87 (0,63-1,18)
	5-Jahres-OS		HR (95%-KI)
	XELOX	5-FU/FS	
<65 versus ≥ 65 Jahre			
▪ <65 Jahre (n=1.142)	80%	77%	0,87 (0,67-1,13)
▪ ≥ 65 Jahre (n=744)	73%	70%	0,90 (0,68-1,19)
<70 versus ≥ 70 Jahre			
▪ <70 Jahre (n=1.477)	80%	76%	0,86 (0,69-1,08)
▪ ≥ 70 Jahre (n=409)	69%	67%	0,94 (0,66-1,34)
	3-Jahres-RFS		HR (95%-KI)
	XELOX	5-FU/FS	
gesamt (n=1.886)	72%	67%	0,78 (0,67-0,92)
<70 versus ≥ 70 Jahre			
▪ <70 Jahre (n=1.477)	73%	69%	0,78 (0,65-0,93)
▪ ≥ 70 Jahre (n=409)	69%	61%	0,83 (0,60-1,15)
5-FU=5-Fluorouracil; 95%-KI=95%-Konfidenzintervall; FS=Folsäure; HR=Hazard-Ratio			

Tabelle 1 ▶ Subgruppenanalysen der NO16968-Studie zum krankheitsfreien (DFS), Gesamt- (OS) und rezidivfreien (RFS) Überleben in Abhängigkeit vom Patientenalter (modifiziert nach [1])

sungen im Therapieverlauf untersucht [4]. Dabei zeigte sich, dass die Mehrzahl der Patienten (80%) Capecitabin in der jeweiligen Standarddosierung bzw. in einer höheren Dosierung erhielt. Dosisanpassungen – Reduktionen oder Steigerungen – wurden bei etwa der Hälfte der Patienten im Therapieverlauf durchgeführt; Reduktionen waren meist nur bei initial höherer Dosierung notwendig. Standarddosierungen mussten in der Regel nicht wesentlich reduziert werden. Dosisreduktionen wurden mehrheitlich aufgrund von Nebenwirkungen vorgenommen – nicht immer aufgrund des objektiven Schweregrades, sondern auch wegen subjektiv als unangenehm empfundener Nebenwirkungen. Altersspezifische Unterschiede wurden nicht beobachtet. ■

Literatur

- [1] Haller D et al. (2010) ASCO GI: #284 und oral presentation
- [2] Cassidy J et al. (2010) ASCO GI: #404 und poster presentation
- [3] Winterhalder RC et al. (2010) ASCO GI: #495 und poster presentation
- [4] von Moos R et al. (2010) ASCO GI: #513 und poster presentation

Nicht interventionelle Studie

Einsatz von Lenograstim im Praxisalltag

In einer nicht interventionellen Studie wurde der Einsatz von Lenograstim in 36 onkologischen Schwerpunktpraxen bei 527 Patienten dokumentiert. Die Anwendung des Wachstumsfaktors war bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten erfolgreich, denn die geplante Dosisintensität und/oder die Zyklusdauer der vorgesehenen Chemotherapie konnten beibehalten werden [1].

Der humane Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (G-CSF) Lenograstim, der gentechnisch in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters produziert wird, ist unter anderem zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien und der Reduktion der sich daraus ergebenden Komplikationen zugelassen. Er kann bei Patienten mit erhöhtem Risiko andauernder

schwerer Neutropenien sowie bei Patienten, die sich einer Behandlung mit einem üblichen, zytotoxischen Chemotherapie-Schema unterziehen, das mit einer erheblichen Inzidenz an neutropenischem Fieber verknüpft ist, eingesetzt werden [2].

Wirksamkeit und Verträglichkeit des Wachstumsfaktors wurden in zahlreichen doppelblinden und placebokontrollierten Studien nachgewiesen. In klinischen Studien sind die eingeschlossenen Patienten in der Regel sorgfältig mit entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt. Daraus können Studienpopulationen resultieren, die für die Praxisroutine nicht unbedingt repräsentativ sind. Daher wurde in einer nicht interventionellen Studie der Einsatz von Lenograstim unter Bedingungen der täglichen Routine in 36 onkologischen Schwerpunktpraxen untersucht [1].

	Patienten (n)	Patienten (%)
Patienten gesamt	527	100
Frauen	361	68,5
Männer	166	31,5
Alter <65 Jahre	301	57,1
Alter ≥65 Jahre	226	42,9
häufigste Tumorentitäten		
Mammakarzinom	214	40,6
Non-Hodgkin-Lymphom	148	28,1
Bronchialkarzinom	41	7,8
vorausgegangene Chemotherapieregime		
nicht vorbehandelt	326	61,9
1 Chemotherapie	108	20,5
≥ 2 Chemotherapien	93	17,6
vorausgegangene Chemotherapiezyklen		
0	295	56
1	100	19
≥ 2	132	25
häufigste Zytostatika:		
Cyclophosphamid	274	52
Epirubicin oder Doxorubicin	265	50,3
Paclitaxel oder Docetaxel	117	22,2

Tabelle 1 ▶ Patientencharakteristika in der nicht interventionellen Studie zu Lenograstim (modifiziert nach [1])

Welche Patienten wurden behandelt?

Von April 2006 bis Dezember 2008 wurde die Lenograstim-Behandlung bei 527 Patienten dokumentiert: Es wurden Daten zur Anamnese, Tumorentität, Chemotherapie und zu Details der Lenograstim-Behandlung erfasst. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war, dass die Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer klinisch relevanten Neutropenie hatten oder dass bei ihnen eine klinisch relevante Neutropenie aufgetreten war.

Wie **Tabelle 1** zeigt, waren mehr als zwei Drittel der Patienten weiblich. Häufigste Tumorentität waren Mammakarzinome bei 40,6% der Patienten, gefolgt von Non-Hodgkin-Lymphomen bei 28,1% der Patienten. Mehr als 70% der Patienten wurden mit einer Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Chemotherapie behandelt.

Warum wurde wann die Lenograstim-Therapie begonnen?

Bei Patienten mit hämatologischen Tumoren wurde Lenograstim in 56% der Fälle zur Primärprophylaxe,

in 12% der Fälle zur Sekundärprophylaxe und in 31,4% der Fälle zur Intervention eingesetzt. Von den Patienten mit soliden Tumoren erhielten nur 33,7% Lenograstim zur Primärprophylaxe im ersten Chemotherapiezyklus, bei 23,3% der Patienten war eine Sekundärprophylaxe und bei 43,7% der Patienten eine interventionelle Therapie Grund für den Beginn der Lenograstim-Gabe.

Insgesamt erhielten im ersten Chemotherapiezyklus 53,2% der Patienten Lenograstim zur primären Prophylaxe (**Abbildung 1**).

Wie lange dauerte die Lenograstim-Gabe?

Die Dauer der Lenograstim-Therapie war bei interventioneller Gabe mit $3,5 \pm 2,9$ Tagen signifikant kürzer als bei primärer Prophylaxe mit $5,3 \pm 2,5$ Tagen oder bei sekundärer Prophylaxe mit $5,2 \pm 1,9$ Tagen (jeweils $p < 0,001$). Bei der primären Prophylaxe wurde Lenograstim im Mittel ab Tag 5,9 (± 3) begonnen, bei der sekundären Prophylaxe etwas später, im Mittel an Tag 6,8 ($\pm 3,3$) (**Abbildung 2**). Die interventionelle Lenograstim-Gabe begann noch später, das heißt erst an Tag 9,6 ($\pm 3,2$).

Bei der interventionellen Gabe war die Dosis mit $117,1 \pm 43,1 \mu\text{g}/\text{m}^2$ KOF niedriger als bei der primären Prophylaxe mit $146,9 \pm 15,7 \mu\text{g}/\text{m}^2$ KOF. Die initiale Lenograstim-Gabe wurde bei 23,5% der Patienten mit einem Antibiotikum und bei 7,8% der Patienten mit einem Antimykotikum ergänzt.

Welchen Effekt hatte die Lenograstim-Gabe?

Bei 93,7% der Patienten konnte die geplante Dosisintensität der Chemotherapie beibehalten werden, bei 88,6% der Patienten musste die geplante Intervalldauer zwischen den Zyklen der Chemotherapie nicht verändert werden (**Abbildung 3**). Damit war der Einsatz von Lenograstim bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten erfolgreich.

Fazit

Diese nicht interventionelle Studie gibt einen Einblick in die Behandlung mit Lenograstim unter den Bedingungen des Praxisalltags. Anders als in klinischen Studien umfasst sie eine nicht homogene und für den Einsatz des Wachstumsfaktors nicht optimal vorselektierte Patientengruppe. Unter diesen Praxisbedingungen sind Dosierung, Dauer und Beginn der Lenograstim-Gabe von der Intention abhängig, das heißt,

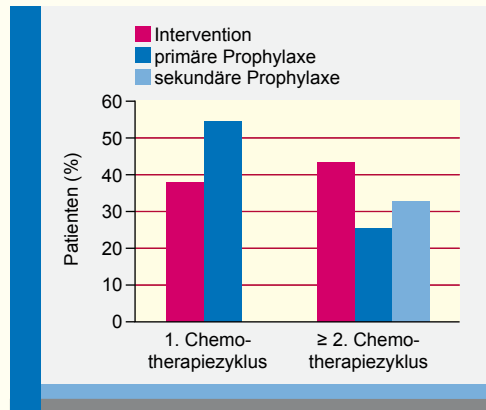


Abbildung 1 ▶ Intention der ersten Lenograstim-Gabe im ersten Chemotherapiezyklus und in folgenden Zyklen (modifiziert nach [1])

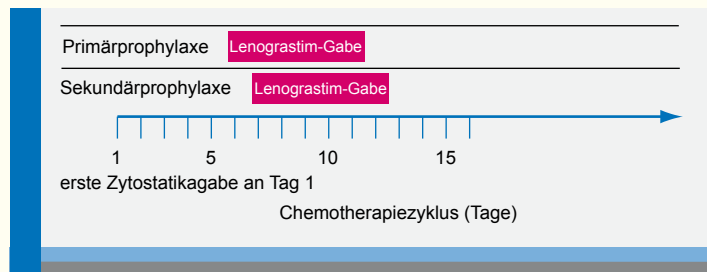


Abbildung 2 ▶ Beginn und Dauer der Lenograstim-Gabe während eines Chemotherapiezyklus (modifiziert nach [1])

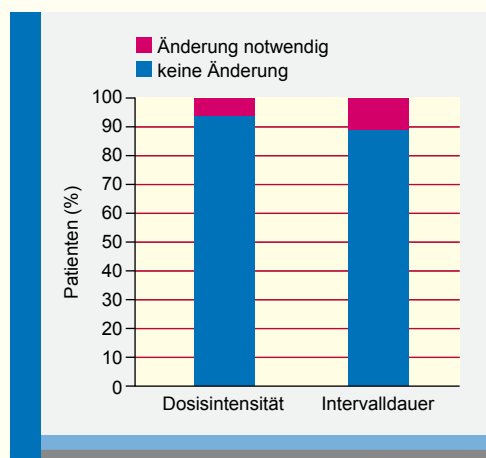


Abbildung 3 ▶ Änderungen der geplanten Intervalldauer zwischen den Chemotherapiezyklen und der geplanten Dosisintensität der Chemotherapie bei Gabe von Lenograstim (modifiziert nach [1])

davon, ob G-CSF zur Prophylaxe oder zur Therapie eingesetzt wird. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten war der Einsatz von Lenograstim erfolgreich. ■

Literatur

- [1] Schröder J et al. (2009) Onkologie 32 (Suppl): P520 und poster presentation
- [2] Fachinformation Granocyte®, Stand: Mai 2009

Langzeitbeobachtung bei über 3.900 gesunden Stammzellspendern

Wirksamkeit und Sicherheit von Lenograstim

Die Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut durch die Gabe von G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor) ist inzwischen weltweit Routine bei der Stammzellgewinnung. Um das Risiko für die Stammzellspender dabei zu minimieren, sollte die eingesetzte G-CSF-Dosis so gering wie möglich sein. In der bislang größten prospektiven Untersuchung eines Apheresezentrums wurden Wirksamkeit und Sicherheit der Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei 3.928 gesunden, nicht verwandten Spendern, von denen 97,3% Lenograstim erhalten hatten, untersucht [1].

Das Standard-Mobilisierungsschema war die subkutane Gabe von 7,5µg/kg KG Lenograstim für fünf bis sechs aufeinanderfolgende Tage. Die zugelassene Dosis beträgt 10µg/kg KG Lenograstim täglich [2]. Bei 81,9% der Spender erfolgte die G-CSF-Applikation zweimal täglich durch den Spender selbst oder ein Familienmitglied, bei 15,3% der Spender injizierte der Hausarzt den Wachstumsfaktor einmal täglich.

Bereits bei der ersten Leukapherese an Tag 5 wurde bei 78,2% der Spender eine ausreichende CD34⁺-Zellzahl gewonnen (4×10^6 – 10×10^6 /kg KG des Empfängers). Die mediane Gesamtzahl der gewonnenen CD34⁺-Zellen bei der ersten Apherese betrug $5,88 \times 10^8$ Zellen (Bereich: $0,16 \times 10^8$ – $27,39 \times 10^8$

Zellen). Bei nicht ausreichender Stammzellgewinnung wurde eine zweite Leukapherese an Tag 6 durchgeführt. Insgesamt konnten damit bei 99,5% der Spender genügend CD34⁺-Zellen gewonnen werden. Bei männlichen Spendern wurden bei der ersten Leukapherese deutlich höhere CD34⁺-Zellzahlen erreicht als bei den weiblichen Spendern; entsprechend waren bei Frauen häufiger zwei Apheresen notwendig. Nur bei 18 Spendern (0,45%) betrug die Gesamtzellzahl der CD34⁺-Zellen $< 2 \times 10^6$ /kg KG des Empfängers. Kein Spender hatte ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis während der Mobilisierung mit Lenograstim oder der Apherese. Das Mobilisierungsprotokoll musste bei keinem Spender unterbrochen werden.

Sowohl der allgemeine Gesundheitszustand als auch unerwünschte Ereignisse wurden bis fünf Jahre nach der Stammzellspende untersucht. Die meisten Spender hatten in diesem Zeitraum einen guten oder sehr guten Gesundheitszustand (**Abbildung 1**). Zwölf der 3.928 Spender (0,3%) entwickelten eine maligne Erkrankung, vier davon waren hämatologische Erkrankungen (akute myeloische Leukämie, chronische lymphatische Leukämie, zwei Spender mit Morbus Hodgkin). Lediglich die beiden Erkrankungen an M. Hodgkin lagen über der altersadjustierten Inzidenz der Erkrankung in der Gesamtbevölkerung.

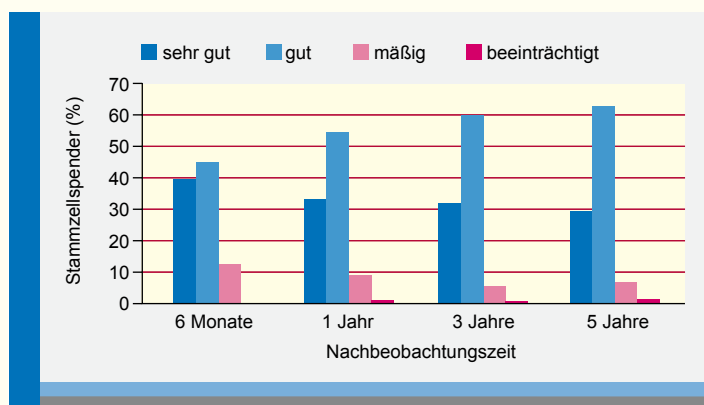


Abbildung 1 ▶ Allgemeiner Gesundheitszustand gesunder Stammzellspender – Nachbeobachtung für fünf Jahre (modifiziert nach [1])

Fazit

Mit einer mittleren Dosis von 7,5µg/kg KG Lenograstim können bei gesunden Spendern ausreichend Stammzellen mobilisiert werden. Eine ausreichende Stammzellgewinnung ist dabei ohne kurzzeitige Nebenwirkungen möglich. Langzeitbeobachtungen sind weiterhin wichtig, um die Sicherheitsstandards der Stammzellmobilisierung und -gewinnung garantieren zu können.

Literatur

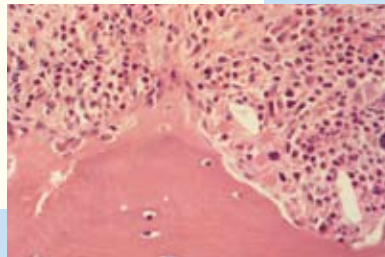
- [1] Hölig K et al. (2009) Blood 114: 3757–3763
 [2] Fachinformation Granocyte®, Stand: Mai 2009

Zytologieseminare

Myeloproliferative Neoplasien

SERVICE

Myeloproliferative Neoplasien sind der dies-jährige Themenschwerpunkt der jährlich stattfindenden Zytologieseminare. Eine Großbildprojektion ermöglicht es allen Teilnehmern, die zytologischen Präparate zu beurteilen und darüber zu diskutieren.



Beurteilung der Präparate

Durch den Einsatz des sogenannten Digi-Vote-Systems können die Teilnehmer anonym Multiple-Choice-Fragen zu dem jeweiligen Präparat beantworten. Die Häufigkeitsverteilung der gewählten Antworten dieser Multiple-Choice-Fragen wird sofort angezeigt, sodass die unterschiedlichen Beurteilungen eines Präparats diskutiert werden können.

Die Zielgruppe dieser Seminare sind interessierte Internisten und Labormediziner mit dem Schwerpunkt Hämatologie. Die Veranstaltungen werden auch dieses Jahr wieder in Kooperation mit Chugai Pharma durchgeführt.

Das Bildmaterial des Seminars wird als DVD publiziert. Diese DVD kann bei Chugai Pharma, Lyoner Str. 15, 60528 Frankfurt, Tel.: 069/66 3000-0, Fax: 069/66 3000-50 angefragt werden. Aufgrund der ausführlichen Aufarbeitung der Falldarstellungen und des guten Bildmaterials sind diese Zusammenstellungen auch für Nichtteilnehmer interessant. ■

Die eintägigen Zytologieseminare unter der Leitung und Moderation von Jörg Thomalla, Koblenz, und Roland Fuchs, Eschweiler, beschäftigen sich dieses Jahr mit myeloproliferativen Neoplasien. Es werden sowohl Differenzialdiagnosen als auch seltene Erscheinungsformen diskutiert.

Interessenten können sich für den 29. Mai in Potsdam oder den 25. September in Köln anmelden. Die Teilnehmerzahl ist begrenzt, sodass die Registrierung in der Reihenfolge der Anmeldungen erfolgt. Die Teilnehmer können das Seminar aktiv mitgestalten, indem sie zuvor eigene Präparate mit den dazugehörigen klinischen Angaben, beispielsweise in Form eines anonymisierten Arztbriefs, einsenden.

Die Zytologieseminare zeichnen sich durch die qualitativ hochwertige Großbildprojektion aus, die es allen Teilnehmern ermöglicht, die Präparate gleichzeitig zu betrachten und zu diskutieren. Die gute Bildqualität wird erreicht, indem digitalisierte Bilder der Präparate erstellt werden.

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, Westfal-Klinikum GmbH, Kaiserslautern

Schmitz, Norbert,

Abteilung Hämatologie und Stammzelltransplantation, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg

Schuler, Martin,

Innere Klinik (Tumorforschung), Westdeutsches Tumorzentrum Universitätsklinikum Essen

Straka, Christian,

Abteilung Hämatologie und Onkologie, Argirov Klinik Starnberger See, Berg

IMPRESSUM

Onkologisch 1/2010

Herausgeber:

Chugai Pharma Marketing Ltd., Frankfurt am Main

Springer Medizin

Springer-Verlag GmbH

Tiergartenstraße 17, 69121 Heidelberg

Springer ist Teil der Fachverlagsgruppe

Springer Science-Business Media.

Corporate Publishing Heidelberg:

Ulrike Hafner (Leitung),

Dr. Annemarie Musch (verantwortlich),

Dr. Katharina Finis, Dr. Friederike Holthausen,

Sabine Jost, Dr. Claudia Krekeler,

Inge Kunzenbacher, Dr. Sabine Lohrengel,

Dr. Monika Prinoth, Dr. Petra Stawinski,

Katrin Schader, François Werner,

Teresa Windelen

Redaktionelle Mitarbeit:

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen

© Springer-Verlag GmbH 2010

Grafische Konzeption & Design:

Künkel+Lopka Medienentwicklung

Layout: buske-grafik, Heidelberg

Druck: Michael Läufer Media Consult, Mannheim

Titelbild: Magenkarzinom | Biophoto

Associates | SPL | Agentur Focus

Foto Inhalt: Steve Gschmeissner | SPL |

Agentur Focus

online: www.chugaiapharma.de

www.onkodin.de

ISSN print: 1865-5769

ISSN web: 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.