

## Leitthema

Onkologie 2008 · 14:381–388  
 DOI 10.1007/s00761-008-1338-9  
 Online publiziert: 9. März 2008  
 © Springer Medizin Verlag 2008

A.D. Wagner<sup>1</sup> · M. Stahl<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie, Centre Hospitalier  
 Universitaire Vaudois, Lausanne

<sup>2</sup> Klinik für Innere Medizin IV, Evang. Huysdens-Stiftung, Kliniken Essen-Mitte

# Möglichkeiten der systemischen Therapie in metastasierten Stadien des Magenkarzinoms

**Obwohl der Nutzen der palliativen Chemotherapie des Magenkarzinoms – sowohl in Bezug auf das Überleben als auch auf die Lebensqualität – eindeutig belegt ist, existiert für das metastasierte Magenkarzinom nach wie vor keine international akzeptierte Standardtherapie. Die Kombination aus 5-Fluorouracil/Cisplatin wurde in mehreren, internationalen Phase-III-Studien als Referenz eingesetzt und hat sich in zwei randomisierten Phase-II-Studien gegenüber der Monotherapie mit 5-Fluorouracil/Folinsäure als überlegen erwiesen [2, 14]. In jüngster Zeit haben die Ergebnisse mehrerer Phase-III-Studien die therapeutischen Optionen in dieser Situation wesentlich erweitert. Diese sollen im Folgenden dargestellt und diskutiert werden.**

## Capecitabin: Alternative zu infusionalem 5-FU

5-Fluorouracil (5-FU) ist nicht nur die wichtigste und am meisten untersuchte Einzelsubstanz in der systemischen Therapie des Magenkarzinoms, sondern seit mehr als 2 Jahrzehnten auch Bestandteil vieler Kombinationstherapien. Wegen seiner geringeren hämatologischen Toxizität wird dabei die Applikation als Dauerinfusion bevorzugt, deren wesentlicher Nachteil in der Notwendigkeit der Implan-

tion venöser Portsysteme und der damit verbundenen Unannehmlichkeiten und potenziellen Komplikationen besteht. Inzwischen steht mit dem oral verfügbaren Capecitabin eine Alternative zum intravenösen 5-FU zur Verfügung, die in Kombination mit einer platinhaltigen Therapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom in Deutschland zugelassen ist [9]. Dabei liegt die empfohlene Dosis für die Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie bei 1000 mg/m<sup>2</sup> per os 2-mal/Tag über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause. Grundlage für diese Empfehlung beim Magenkarzinom ist eine von Kang et al. [6] – allerdings bisher noch nicht endgültig publizierte – multizentrische, internationale Phase-III-Studie, bei der die Kombination Capecitabin/Cisplatin mit infusionalem 5-FU/Cisplatin verglichen wurde. Primärer Studienendpunkt war der Nachweis der Non-Inferiorität der Capecitabin enthaltenden Kombination. Die Ergebnisse dieser Studie konnten die Non-Inferiorität von Capecitabin bestätigen ( $p=0,0001$ ). Sowohl bezüglich der Ansprechrate (41 vs. 29% für XP und FP,  $p=0,03$ ) als auch bezüglich des medianen Überlebens (10,5 vs. 9,3 Monate,  $p=0,27$ ) zeigten sich nichtsignifikante Vorteile für Capecitabin/Cisplatin. Die Toxizität war bis auf eine erwartete höhere Rate an Hand-Fuß-Syndrom (alle Schweregrade) mit 22 vs. 4% ohne wesentliche Unterschiede.

## Oxaliplatin: Alternative zu Cisplatin

In einer randomisierten, deutschen Phase-III-Studie [1] wurde FLO (5-FU/Leukovorin/Oxaliplatin), ein modifiziertes FOLFOX-Regime, welches sich von FOLFOX-4 durch das Fehlen des 5-FU-Bolus unterscheidet, mit der Kombination aus 5-FU/Cisplatin (FLP) verglichen. Als primärer Studienendpunkt wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) gewählt. Ziel der Studie war es, eine Verbesserung des PFS von 3,5 auf 5 Monate nachzuweisen. Auch wenn dieser Endpunkt nicht erreicht wurde, zeigen die Ergebnisse dieser Studie mit einer Ansprechrate von 39 vs. 26%, einem PFS von 5,8 vs. 3,9 Monaten und einem Gesamtüberleben von 10,7 vs. 8,8 Monaten für FLO – im Vergleich zu FLP – zumindest vergleichbare Ergebnisse. Wie erwartet waren relevante Unterschiede im Toxizitätsprofil zu beobachten: Während FLO eine geringere Rate an hämatologischer, renaler und gastrointestinaler Toxizität aufwies, war eine höhere Rate an sensorischen Polyneuropathien zu beobachten. Effektivitäts- und Toxizitätsparameter dieser Studien sind in **Tab. 1 und 2** vergleichend dargestellt. Allerdings ist Oxaliplatin gegenwärtig in Deutschland für das Magenkarzinom nicht zugelassen. Erwähnenswert sind weiterhin die Ergebnisse einer – wenn auch ungeplanten – Subgruppenanalyse bei Pati-

**Tab. 1** Therapieschemata in aktuellen Phase-III-Studien

Studie	Therapieschema
Kang et al. 2006 [6]	XP Capecitabin 1000 mg/m <sup>2</sup> 2-mal/Tag p.o. d1–14; Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1, Wiederholung Tag 22
	FP 5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> /Tag als 24-h-Infusion d1–5; Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1, Wiederholung Tag 22
Al Batran et al. 2007 [1]	FLO 5-FU 2600 mg/m <sup>2</sup> als 24-h-Infusion d1, Leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1, Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1, Wiederholung alle 2 Wochen
	FLP 5-FU 2000 mg/m <sup>2</sup> als 24-h-Infusion d1, Leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1, Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1, Wiederholung Tag 15
Cunningham et al. 2006 [3]	EOX Epirubicin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1, Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1, Capecitabin 625 mg/m <sup>2</sup> p.o. 2-mal/Tag d1–21, Wiederholung Tag 22
	ECF Epirubicin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1, Cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1, 5-FU 200 mg/m <sup>2</sup> /Tag als 24-h-Infusion d1–21, Wiederholung Tag 22
	ECX Epirubicin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1, Cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1, Capecitabin 625 mg/m <sup>2</sup> p.o. 2-mal/Tag an Tag 1–21, Wiederholung Tag 22
	EOF Epirubicin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1, Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1, 5-FU 200 mg/m <sup>2</sup> /Tag als 24-h-Infusion d1–21, Wiederholung Tag 22
Van Cutsem 2006 et al. [11]	DCF Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1, Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1, 5-FU 750 mg/m <sup>2</sup> /Tag als 24-h-Infusion d1–5, Wiederholung Tag 29
	CF Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1, 5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /Tag als 24-h-Infusion d1–5, Wiederholung Tag 29
Dank et al. 2005 [4]	IF Irinotecan 80 mg/m <sup>2</sup> i.v., Folsäure 500 mg/m <sup>2</sup> i.v., 5-FU 2000 mg/m <sup>2</sup> über 22 h i.v. wöchentlich für 6 Wochen, Wiederholung Tag 50
	CF Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1, 5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /Tag als 24-h-Infusion d1–5, Wiederholung Tag 29

enten >65 Jahren (n=94): Dabei zeigte sich für FLO im Vergleich zu FLP eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (6,0 vs. 3,1 Monate) und des Gesamtüberlebens (13,9 vs. 7,2 Monate). Eine wesentliche Ursache dafür ist wahrscheinlich die längere Dauer der oxaliplatinhaltigen Therapie (5,2 vs. 2,1 Monate). Die Zeitdauer bis zum Abbruch der Behandlung wegen Toxizität oder dem Wunsch des Patienten war in der Gruppe der mit FLO behandelten Patienten (3,3 vs. 2,4 Monate) verlängert. Mit 3,3 vs. 1,7 Monaten war dieser Unterschied in der Gruppe der Patienten >65 Jahre besonders ausgeprägt. Diese Ergebnisse sind deshalb von Bedeutung, weil das mediane Alter der Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom in Deutschland gegenwärtig bei 70 Jahren für Männer und bei 75 Jahren für Frauen liegt [8]. Patienten über 70 Jahre waren bisher in Studien deutlich unterrepräsentiert. Die insgesamt für diese Pa-

tientengruppe vorliegenden Daten sind damit sehr begrenzt. Die Frage, ob durch die Hinzunahme von Docetaxel die Effektivität des FLO-Regimes in dieser Patientengruppe bei erhaltener Verträglichkeit weiter verbessert werden kann, wird in einer gegenwärtig laufenden Studie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) überprüft.

### REAL-2

Die 2006 präsentierte REAL-2-Studie [3] konnte einen weiteren, wesentlichen Beitrag dazu leisten, den Stellenwert von Capecitabin und Oxaliplatin beim fortgeschrittenen Magenkarzinom zu etablieren. Diese Studie, welche mit über 1000 eingeschlossenen Patienten die größte randomisierte Studie ist, die jemals beim fortgeschrittenen Magenkarzinom durchgeführt wurde, hat in einem 2x2 faktoriellen Design mit dem Gesamtüberleben als

primärem Studienendpunkt parallel die Non-Inferiorität von Capecitabin gegenüber infusionalem 5-FU und die Non-Inferiorität von Oxaliplatin gegenüber Cisplatin überprüft.

Dabei wurden die folgenden Regime eingesetzt:

- ECF: Epirubicin, Cisplatin, 5-FU,
- EOF: Epirubicin, Oxaliplatin, 5-FU,
- EOX: Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin,
- ECX: Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin.

Mit einem medianen Überleben von 11,2 Monaten für EOX konnte weiterhin ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber ECF (medianes Überleben 9,9 Monate), dem bisherigen Standard der Studiengruppe, nachgewiesen werden. Bezüglich der Toxizität zeigte sich in den oxaliplatinhaltigen Armen eine höhere Rate an peripherer Polyneuropathie und Lethargie sowie eine niedrigere Rate an thrombembolischen Ereignissen. Die Lebensqualität war in allen 4 Armen vergleichbar. Details der Ergebnisse dieser Studie sind in **Tab. 2 und 3** dargestellt. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass in diese Studie nicht nur Patienten mit metastasierten Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen wurden, sondern auch ein größerer Anteil von lokalisierten Adenokarzinomen und sogar wenige Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus. Das Patientenkollektiv war somit mit dem anderer Studien nur eingeschränkt vergleichbar.

### Irinotecan: Alternative zu platinhaltigen Kombinationen

Irinotecanhaltige Kombinationen wurden neben einer Phase-III-Studie in mehreren, z. T. randomisierten Phase-II-Studien beim Magenkarzinom eingesetzt [2, 4, 7]. Dabei konnte die Phase-III-Studie zwar weder für das Gesamtüberleben noch für die Zeit zur Tumorprogression einen signifikanten Vorteil für die irinotecanhaltige Kombination nachweisen, die publizierten Daten zeigen jedoch, dass eine platinfreie Kombination zu einer Kombination aus Cisplatin und 5-FU äquivalente Ergebnisse erzielen kann. Auch die

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 2 Ergebnisse aktueller Phase-III-Studien

	XP (n=160)	FP (n=156)	FLO (n=112)	FLP (n=108)	EOX (n=244)	ECF (n=263)	ECX (n=250)	EOF (n=245)	DCF (n=221)	CF (n=224)	IF (n=172)	CF (n=165)
Lokal fortgeschritten/metastasiert [%]			2,7/ 97,3	9,3/ 90,7	24,3/ 75,7	20,5/ 79,5	23,2/ 76,8	23/ 77	3/ 96	3/ 97	4/ 96	5/ 95
Objektive Ansprechrates (95%-CI) [%]	41 (33–49)	29 (22–37)	35 (26–44)	24,5 (16–33)	47,9 (41,5–54,3)	40,7 (34,5–46,8)	46,4 (40,0–52,8)	42,4 (36,1–48,8)	37 (30,3–43,4)	25 (19,9–31,7)	31,8	26,4
Medianes PFS (Monate) (95%-CI) [%]	5,6 (4,9–7,3)	5,0 (4,2–6,3)	5,8	3,9	7,0	6,2	6,7	6,5	5,6	3,7	5,0 (3,8–5,9)	4,2 (3,7–5,5)
	Log-rank p≤0,001											
Medianes Überleben (Monate) (95%-CI) [%]	10,5 (9,3–11,2)	9,3 (7,4–10,6)	10,7	8,8	11,2	9,9	9,9	9,3	9,2 (4,9–7,3)	8,6 (26–44)	9,0 (8,3–10,2)	8,7 (7,8–9,8)
	Log rank p=0,02										Log rank p=0,088	

Tab. 3 Toxizitäten aktueller Phase-III-Studien (% der Patienten)

	XP	FP	FLO	FLP	EOX	ECF	ECX	EOF	DCF	CF	IF	CF
<b>Hämatologische Toxizitäten (Grad III/IV)</b>												
Leukopenie	3	4	6	12	13,8	19,5	21,0	13,4	65	31	16	25
Neutropenie	16	19	12	15	27,6	41,7	51,1	29,9	82	57	25	52
Febrile Neutropenie	0	1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	29	12	5	10
Anämie	5	3	3	7	8,6	13,1	10,5	6,5	18	26	11	17
Thrombopenie	2	1	5	4	5,2	4,7	4,8	4,3	8	13	2	12
<b>Gastrointestinale Toxizitäten (Grad III/IV)</b>												
Stomatitis	2	7	3	3	2,2	1,3	1,7	4,4	21	27	2	17
Erbrechen	7	9	3	6	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	14	17	7	8
Diarrhö	5	5	7	5	11,9	2,6	5,1	10,7	19	8	22	7
<b>Sonstige Toxizitäten (Grad III/IV)</b>												
Polyneuropathie	k.A.	k.A.	16	2	4,4	0,4	1,7	8,4	8	3	k.A.	k.A.
Hand-Fuß-Syndrom (alle Schweregrade)	22	4	k.A.	k.A.	3,1	4,3	10,3	2,7	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Fatigue			4	7	24,9	16,6	15,5	12,9	19	14	7	7
Thrombembolische Ereignisse	k.A.	k.A.	1	6	8,4	18,1	14,9	8,5	k.A.	k.A.	7	2
<b>Therapieabbrüche</b>												
Therapieabbrüche wegen Toxizität [%]	11	15	11	11	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	23,5	21,0	15,9	22,7
Therapieabbrüche wegen Zurücknahme der Einverständnis [%]	24	27	6	12	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	21,7	11,6	15,3	11,0
Therapieassoziierte Todesfälle [%]	0,6	1,2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	2,7	4,5	0,6	3,0

k.A.: keine Angaben.

Zusammenfassung von Chemotherapie-kombinationen *mit* vs. *ohne* Irinotecan im Rahmen einer Metaanalyse [12] ergab lediglich einen nichtsignifikanten Überlebensvorteil für irinotecanbasierte Therapiekombinationen. Allerdings konnte beim Vergleich der Toxizitäten eine geringere Rate an therapieassoziierten Todesfällen bei den mit Irinotecan behandelten Patienten beobachtet werden.

■ **Irinotecanhaltige Kombinationen bieten sich daher als Therapieoption für solche Patienten an, bei denen aufgrund der Komorbiditäten (z. B. vorbestehende Polyneuropathie) eine platinhaltige Therapie kontraindiziert ist.**

Allerdings ist auch Irinotecan gegenwärtig in Deutschland für das Magenkarzinom nicht zugelassen.

## Taxane

Nach viel versprechenden Ergebnissen mehrerer Phase-II-Studien erschien im Jahr 2006 die Publikation einer Phase-III-Studie (sog. V325-Studie), welche die Kombination Docetaxel/Cisplatin/5FU (DCF) mit CF verglichen hat [12]. Dabei zeigten sich Vorteile des progressionsfreien Überlebens (5,6 vs. 3,7 Monate,  $p < 0,001$ ) und des Gesamtüberlebens (9,2 vs. 8,6 Monate,

A.D. Wagner · M. Stahl

## Möglichkeiten der systemischen Therapie in metastasierten Stadien des Magenkarzinoms

### Zusammenfassung

Die Ergebnisse mehrerer, in letzter Zeit publizierter Phase-III-Studien haben die therapeutischen Möglichkeiten in der Behandlung des metastasierten Magenkarzinoms deutlich erweitert. Die Dauerinfusion von 5-Fluorouracil (5-FU) kann ohne Verlust an Wirkung durch Capecitabin ersetzt werden, ebenso wie Cisplatin durch Oxaliplatin. Nach den Ergebnissen der REAL-2-Studie zeigt die Kombination aus Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin (EOX) eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (9,9 vs. 11,2 Monate; HR 0,8) im Vergleich zu Epirubicin, Cisplatin und 5-FU (ECF). Die Frage, ob in der First-Line-Therapie eine Dreifachkombination oder eine Zweifachkombination eingesetzt werden sollte, ist allerdings weiterhin umstritten. Die Kombination aus Irinotecan und 5-FU stellt für solche Patienten, bei denen aufgrund von Ko-

morbiditäten eine platinfreie Therapie bevorzugt wird, eine Alternative zur Kombination Cisplatin/5-FU dar. Docetaxel, 5-FU und Cisplatin (DCF) hat sich bezüglich des Überlebens in einer randomisierten Phase-III-Studie als statistisch signifikant überlegen erwiesen, allerdings besteht eine ausgeprägte hämatologische Toxizität, welche die Anwendbarkeit insbesondere bei den häufig älteren Patienten mit einem Magenkarzinom limitiert. Randomisierte Phase-III-Studien zum Vergleich von DCF mit anderen Dreierkombinationen, wie z. B. EOX, stehen aus.

### Schlüsselwörter

Metastasiertes Magenkarzinom · Palliative Chemotherapie · Capecitabin · Oxaliplatin · Docetaxel

## Treatment options for chemotherapy in metastatic gastric cancer

### Abstract

Recently published results from several phase III trials have significantly increased the therapeutic options in the treatment of metastatic stomach cancer: The continuous infusion of 5-FU can be replaced by capecitabine, and cisplatin can be replaced by oxaliplatin in both cases without impairing efficacy. According to the results of the REAL-2 trial, the combination of epirubicin, oxaliplatin and capecitabine (EOX) achieved superior results for overall survival compared to epirubicin, cisplatin and 5-FU (ECF) (9.9 versus 11.2 months, HR 0.8). However, the question of whether an optimal first line therapy should include a triplet regimen or the sequential use of doublets is a matter of debate. The combination of irinotecan and 5-FU may serve as an alternative to platinum-con-

taining regimens in patients where, due to co-morbidity, a platinum-free regimen is preferred. The 3-drug combination of docetaxel, 5-FU and cisplatin (DCF) demonstrated a statistically significant survival benefit compared to the 2-drug combination of 5-FU and cisplatin in a randomized phase III trial, although results were limited by a particularly significant hematological toxicity, which prevents its application in the large group of elderly patients with gastric cancer. Direct randomized phase III comparisons of DCF with other 3-drug combinations, such as EOX are still missing.

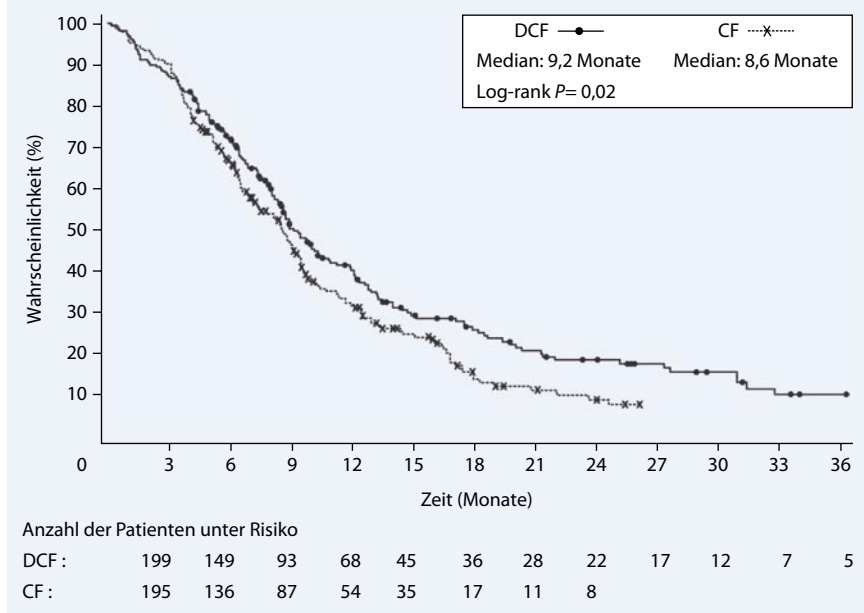
### Keywords

Stomach neoplasm · Palliative chemotherapy · Capecitabine · Oxaliplatin · Docetaxel

$p=0,02$ ), bei allerdings deutlich erhöhter, besonders hämatologischer Toxizität (82% Neutropenie Grad III/IV) für DCF. Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben ist in **Abb. 1** dargestellt. Erwähnenswert ist dabei, dass das mediane Alter der Patienten in dieser Studie mit 55 Jahren deutlich unter dem in Deutschland aktuellen medianen Alter der Patienten bei Diagnose der Erkrankung liegt [4]. In Anbetracht einer erhöhten Rate lebensbedrohlicher Komplikationen von DCF bei Patienten >65 Jahre (Infektionen Grad III/IV 20 vs. 9%) muss darauf hingewiesen werden, dass die Anwendung von Docetaxel in dieser Patientengruppe mit besonderer Vorsicht erfolgen sollte. Die hohe Hämatotoxizität von DCF hat sich in einer anderen, randomisierten Phase-II-Studie bestätigt, in der DCF mit DC und ECF verglichen wurde [10]. Während in der V325-Studie die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitszustands für DCF im Vergleich zu CF signifikant länger war (HR 1,44; 95%-CI 1,08–1,93), wurde in der Studie von Roth et al. ein stärkerer Gewichtsverlust sowie eine höhere Rate an Therapieabbrüchen unter DCF beobachtet. Die Autoren schließen daraus, dass der Nutzen der antitumoralen Aktivität von Docetaxel durch seine Toxizität – zumindest teilweise – wieder aufgehoben wird. Die Tatsache, dass auch in der V325-Studie insgesamt fast 50% der Patienten entweder aufgrund von Toxizität oder wegen einer Zurücknahme des Einverständnisses für die Studienteilnahme die Therapie mit DCF abgebrochen haben [5], macht diese Kombination in dem eingesetzten Schema für die palliative Therapie ungeeignet. In diesem Fall gilt es, besser verträgliche Schemata unter Einschluss von Docetaxel zu entwickeln und randomisiert zu prüfen. Die Kombinationen aus Docetaxel/Cisplatin bzw. Docetaxel, Oxaliplatin und Capecitabin (DC bzw. DOC), befinden sich gegenwärtig durch die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in klinischer Prüfung.

## Mono- vs. Kombinationstherapie

Nicht nur der Nutzen der Chemotherapie im Vergleich zur besten supportiven Behandlung, sondern auch die Überlegenheit der Kombinations- im Vergleich zur



**Abb. 1** ▲ DCF vs. CF: Gesamtüberleben. (Aus [11]; reproduziert mit freundlicher Genehmigung von ASCO)

Monotherapie konnte in einer Metaanalyse eindeutig demonstriert werden [13]: Dabei gingen in den Vergleich von Kombinations- und Monotherapie insgesamt 11 Studien mit 1472 Patienten ein; die HR lag bei 0,85 (95%-CI 0,76–0,96). Dies entspricht einem absoluten Überlebensvorteil von etwa 1 Monat. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die meisten Kombinationstherapien, welche in diesen Vergleich eingingen, veraltete Zweierkombinationen aus 5-FU und einem Anthrazyklin waren, die nach heutigen Kriterien keine optimale Wirksamkeit haben. In zwei in der letzten Zeit publizierte randomisierten Phase-II-Studien konnte für die Kombination Cisplatin/5-FU oder Irinotecan/5-FU im Vergleich mit einer 5-FU- (+/- Folinsäure) Monotherapie, ein Vorteil im medianen Überleben von über 2 Monaten sowie eine deutliche Steigerung der Einjahresüberlebensrate nachgewiesen werden. Die Primärtherapie des metastasierten Magenkarzinoms sollte daher mit einer Kombinationschemotherapie durchgeführt werden.

### Zweifach- vs. Dreifachkombinationen

Die oben bereits genannte Metaanalyse konnte einen signifikanten Überlebensvorteil für die mit Dreifachkombinationen aus 5-FU/Cisplatin und einem Anthrazyklin im Vergleich zu Zweifach-

kombinationen aus entweder 5-FU- und einem Anthrazyklin (HR 0,83; 95%-CI 0,76–0,91) oder 5-FU und Cisplatin (HR 0,77, 95%-CI 0,62–0,95) behandelten Patienten zeigen [13].

Allerdings muss erwähnt werden, dass für den Vergleich der Dreifachkombination aus 5-FU/Cisplatin und einem Anthrazyklin mit der Zweifachkombination aus 5-FU und Cisplatin Daten von nicht mehr als 3 Studien vorlagen. Zusätzlich ist unklar, ob der Einsatz von Capecitabin statt 5-FU sowie Oxaliplatin statt Cisplatin nicht auch die relative Bedeutung der Anthrazykline beeinflusst. Die Rolle der Anthrazykline – besonders in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin – ist derzeit aus diesen Gründen nicht abschließend geklärt. Auch wenn die genannten Ergebnisse den primären Einsatz einer fluoropyrimidin-, platin- und anthrazyklinhaltigen Dreifachkombination bei dafür geeigneten Patienten unterstützen, wird in Anbetracht der zusätzlichen Toxizität die Frage, ob in der First-Line-Therapie des metastasierten Magenkarzinoms primär eine Zwei- oder Dreifachtherapie eingesetzt werden sollte, kontrovers beurteilt [5]. In der täglichen Praxis sollte daher diese Entscheidung individuell, unter Berücksichtigung patientenbezogener Parameter (Alter, Begleiterkrankungen, Patientenwünsche) und tumorbezogener Parameter (Ausdehnung und Lokalisati-

on der Metastasen) getroffen werden. Dabei ist die Orientierung an den Prinzipien der Palliativmedizin, welche gemäß ihrer Definition [11] die Erhaltung und Verbesserung der Lebensqualität in den Mittelpunkt aller therapeutischen Bemühungen stellt, entscheidend.

### Second-Line-Therapie

Der Wert einer Chemotherapie nach Versagen der primären Chemotherapie ist beim Magenkarzinom weiterhin nicht belegt. Die Studienlage ist im Gegensatz zu anderen gastrointestinalen Tumoren spärlich. Randomisierte Studien fehlen völlig. Offenbar sind behandelnde Ärzte (und betroffene Patienten) in Deutschland der Meinung, dass eine Second-Line-Behandlung erfolgen sollte. Eine AIO-Studie, die eine Chemotherapie mit Irinotecan gegen beste Supportivtherapie nach Versagen einer platinhaltigen Primärtherapie prüfen sollte, musste wegen unzureichender Patientenrekrutierung leider abgebrochen werden. In der Tat erscheint es unwahrscheinlich, dass ausgerechnet beim Magenkarzinom mit einer hohen Chemotherapiesensitivität und zahlreichen wirksamen Substanzen die Second-Line-Therapie nicht ebenso sinnvoll sein soll wie beim kolorektalen Karzinom oder beim Pankreaskarzinom.

### Zielgerichtete Substanzen („targeted therapy“)

Bisher liegen noch wenige, ausschließlich einarmige Studien zum Einsatz sog. zielgerichteter Therapien in Kombination mit klassischer Chemotherapie vor. Phase-II-Studien mit dem EGF-Rezeptor-Inhibitor Cetuximab belegen objektive Remissionen zwischen 45% und 65% in Kombination mit FUFOX oder FUFIRI [15]. Bevor der Einsatz dieser Substanzen beim Magenkarzinom empfohlen werden kann, müssen Ergebnisse randomisierter Studien abgewartet werden. Die AIO wird eine Studie zu dieser Fragestellung Anfang 2008 eröffnen.

### Fazit für die Praxis

**Die Ergebnisse zahlreicher randomisierter Studien haben die Anwendungsmög-**



Hier steht eine Anzeige.



lichkeiten der Chemotherapie beim Magenkarzinom in den letzten Jahren deutlich erweitert. Oxaliplatin stellt eine Alternative zu Cisplatin dar und ermöglicht den Verzicht auf die für die Behandlung mit Cisplatin notwendige Hydratation. Eine Dauerinfusion von 5-FU kann durch die orale Gabe von Capecitabin ersetzt werden, wodurch der Einsatz und die möglichen Komplikationen zentralvenöser Kathetersysteme vermieden werden können. Irinotecan in Kombination mit 5-FU stellt eine gleichwertige platinfreie Kombination dar, die bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Polynuropathie eingesetzt werden kann. Die Addition von Docetaxel zu Cisplatin/5-FU ist eine weitere, aktive Therapieoption, die allerdings bei älteren Patienten eine verstärkte, besonders hämatologische Toxizität aufweist. Bei Entscheidung für eine platin-, fluoropyrimidin- und anthrazyklinhaltige Dreifachkombination konnten in der REAL-2-Studie mit EOX die besten Ergebnisse erzielt werden. Für die tägliche Praxis ergibt sich daraus, dass es dem erfahrenen Onkologen heute möglich ist, die Chemotherapie an die individuelle Situation des Patienten anzupassen. Zielgerichtete Substanzen sollten gegenwärtig beim Magenkarzinom klinischen Studien vorbehalten sein.

**Korrespondenzadresse**

**Dr. A.D. Wagner**



Centre Pluridisciplinaire  
d'Oncologie, Centre Hospitalier  
Universitaire Vaudois  
Rue du Bugnon 46,  
1011 Lausanne  
Schweiz  
dorothea.wagner@chuv.ch

**Interessenkonflikt.** Keine Angaben

**Literatur**

1. Al Batran S-E, Hartmann JT et al. (in Druck) A randomized phase III trial in patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction receiving first-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin versus fluorouracil, leucovorin and cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *J Clin Oncol*

2. Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F et al. (2004) Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a fédération francophone de cancérologie digestive group study-FFCD 9803. *J Clin Oncol* 22: 4319–4328

3. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. (2008) Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 358: 36–46

4. Dank M, Zaluski J, et al. (2005) Randomized phase III trial of irinotecan (CPT 11) + 5-FU/folinic acid (FA) vs CDDP + 5-FU in first line advanced gastric cancer patients. *J Clin Oncol*, ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol. 23, No.16S: 4003 (abstract)

5. Ilson DH (2007) Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil in gastric cancer: Does the punishment fit the crime? *J Clin Oncol* 25: 3188–3190

6. Kang Y, Kang WK et al. (2006) Randomized phase III trial of capecitabine/cisplatin (XP) versus continuous infusion of 5-FU/cisplatin (FP) as first-line therapy in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC): Efficacy and safety results. *J Clin Oncol*, ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol. 24, No.18S: LBA 4018

7. Moehler M, Eimermacher A, et al. (2005) Randomized phase II evaluation of Irinotecan plus high-dose 5-Fluorouracil and Leucovorin (ILF) versus 5-Fluorouracil, Leucovorin, and Etoposide (ELF) in untreated metastatic gastric cancer. *Br J Cancer* 92: 2122–2128

8. Robert-Koch Institut (<http://www.rki.de>), Dezember 2006

9. Roche Fachinformation Xeloda®, Stand April 2007

10. Roth AD, Fazio N et al. (2007) Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil; Docetaxel and Cisplatin; and Epirubicin, Cisplatin and Fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 25: 3217–3223

11. Van Cutsem E, Moiseyenko VM et al (2006) Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin plus Fluorouracil Compared with Cisplatin and Fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 24: 4991–4997

12. Sepulveda C, Marlin A, Yoshida T et al. (2002) Palliative care: The World Health Organization's Global Perspective. *J Pain Symptom Manage* 24: 91–96

13. Wagner AD, Grothe W, Haerting J et al. (2006) Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 24: 2903–2906

14. Lutz MP, Wilke HJ, et al. (2007) Weekly infusional high-dose fluorouracil (HD-FU), HD-FU plus folinic acid (HD-FU/FA), or HD-FU/FA plus biweekly cisplatin in advanced gastric cancer: Randomized phase II trial 40953 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group and the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 25: 2580–2585

15. Pinto C, Di Fabio F, et al. (2007) Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol* 18: 510–517

**Krebsentstehung durch Adenoviren**  
Neuer Mechanismus entdeckt

Adenoviren nutzen ein Protein, um über zwei unabhängige Mechanismen die Entstehung von Krebs zu unterstützen. Es ist schon länger bekannt, dass das adenovirale E1B-55K-Protein eine unkontrollierte Zellteilung der infizierten Zelle ermöglicht, indem es den Tumorsuppressor p53 bindet und inaktiviert. Wissenschaftler des Heinrich-Pette-Instituts in Hamburg haben vor kurzem herausgefunden, dass das E1B-55K-Protein des Adenovirus Typ 5 (Ad 5) ebenfalls das Protein Mre11 des Proteinkomplexes Mre11/Rad50/NBS1 bindet und durch eine Verpackung am Rande des Zellkerns funktionsunfähig macht. Um diesen Mechanismus in Nagetierzellen nachvollziehen zu können, wurden Ad5-Viren mit einer Mutation des E1B-55K-Gens benutzt. Der Komplex Mre11/Rad50/NBS1 ist normalerweise an der natürlichen Wachstumskontrolle beteiligt und repariert u.a. Schäden in der DNA-Struktur. Eine Inaktivierung des Proteins Mre11 und somit die Behinderung des Reparaturkomplexes durch das Adenovirus-Protein führt demnach zu einer unkontrollierten Vermehrung und Entartung der infizierten Zellen.

Originalpublikation: Härtl B, Zeller T, Blanchette P et al. (2008) Adenovirus type 5 early region 1B 55-kDa oncoprotein can promote cell transformation by a mechanism independent from blocking p53-activated transcription (online published ahead 21.01.2008, DOI 10.1038/sj.onc.1211039)

*Quelle: Heinrich-Pette-Institut (HPI), [www.hpi-hamburg.de](http://www.hpi-hamburg.de)*