Kombinierte Strahlen-/Chemotherapie beim Ösophaguskarzinom

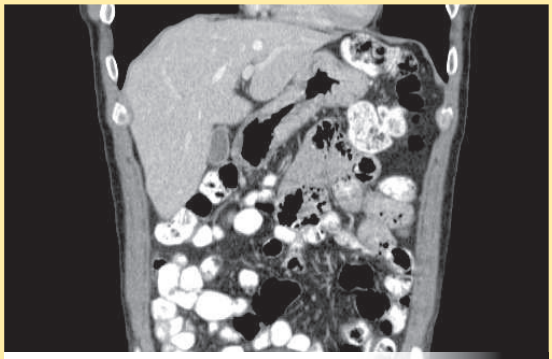
Aktuelle Aspekte zur Systemtherapie beim Magenkarzinom

Neues in der Therapie des Pankreaskarzinoms

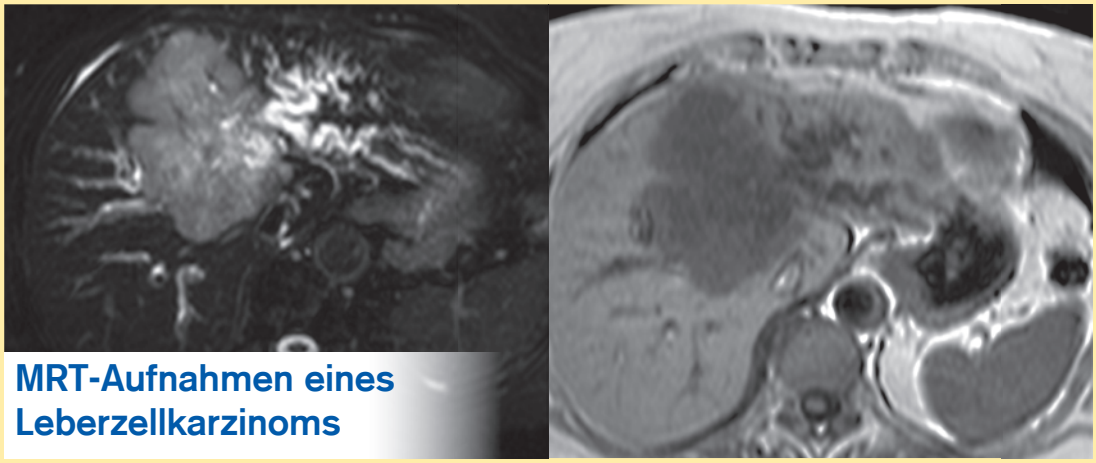
Multimodale und interdisziplinäre Therapie des HCC

tumorzentrum aktuell

Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.



Magenkarzinom
(Computertomografie)



MRT-Aufnahmen eines
Leberzellkarzinoms

1/2011

IMPRESSUM

Herausgeber
Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.
Universitätsklinikum A.ö.R.
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg
http://www.med.uni-magdeburg.de/tzm/
e-mail: tumorzentrum@med.ovgu.de

ISSN: 2190 - 8591

Redaktion
Prof. Dr. G. Gademann
Dr. B. Böhme

Layout
Müller Marketing GmbH
Agentur für Marketing & Kommunikation
www.muellermarketing-gmbh.de

Druck
Druckerei Lohmann
Markt 23
39435 Egeln

Titelfotos
Bereitgestellt von der
Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin und der
Universitätsklinik für Strahlentherapie
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg

Editorial

Seite 05

Aus Wissenschaft und Forschung

- Kombinierte Strahlen-/Chemotherapie beim Ösophaguskarzinom — Seite 06
  Herbert Wördehoff
- Aktuelle Aspekte zur Systemtherapie beim Magenkarzinom — Seite 12
  Christoph Kahl
- Neues in der Therapie des Pankreaskarzinoms — Seite 15
  Carsten Roll
- Multimodale und interdisziplinäre Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC) — Seite 19
  Kerstin Schütte, Hans Lippert, Jens Ricke, Peter Malfertheiner
- Uni-Klinik Magdeburg setzt neue Maßstäbe in der Krebsbekämpfung: hohe Erwartungen an Therapie-Kombination — Seite 22

Berichte

- Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten Anwendungsgebieten — Seite 23

Personalia

- Prof. Dr. med. Martin Schostak — Seite 26

Ansprechpartner

Seite 27

Liebe Mitglieder des Tumorzentrums, liebe Kolleginnen und Kollegen,

im Gegensatz zu den bösartigen Neubildungen des Darmes liegen die Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes in der Statistik für Krebsneuerkrankungen „lediglich“ auf einem Mittelplatz. Dies ändert sich, wenn man die Statistik bezüglich der Krebstodesfälle betrachtet: die Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes, insbesondere das Pankreaskarzinom, rücken auf die vorderen Plätze vor.

Ein Grund dafür liegt in der Tatsache, dass es keine sicheren Frühsymptome für diese Tumoren gibt, so dass die meisten Fälle in einem eher fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung diagnostiziert werden. Hieraus resultieren die Anforderungen an eine adäquate Therapie: Um die besten Therapieergebnisse zu erreichen, muss das Vorgehen bei diesen Erkrankungen in einem interdisziplinären Team besprochen und festgelegt werden. Dies schließt die Frage der kombinierten Strahlenchemotherapie vs. Operation beim Ösophaguskarzinom genauso ein wie die neoadjuvante Chemotherapie vor Operation des Magenkarzinoms. Eine ganz besondere Bedeutung gewinnen die lokalen Therapieverfahren wie die Brachytherapie oder die SIRT in einer metastasierten Krankheitssituation oder in der Primärtherapie des HCC.

Auf alle diese Fragen hoffen wir in diesem Heft einzugehen. Ich wünsche Ihnen bei der Lektüre viel Freude.

Mit herzlichen Grüßen

C. Kahl

Kombinierte Strahlen-/Chemotherapie beim Ösophaguskarzinom

H. Wördehoff
Klinik für Strahlentherapie,
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

Einleitung

Das Ösophaguskarzinom gehört mit einer Inzidenz von 5 - 10 Neuerkrankungen/100 000 Einwohner/Jahr zu den eher seltenen bösartigen Tumorerkrankungen mit allerdings schlechter Prognose von nur ca. 20 % 5-Jahres-Überleben nach kurativer Operation, welche bis etwa zum Jahr 2000 den Goldstandard in der Behandlung dieser Tumorentität darstellte.

Die Radiotherapie – Radio-/Chemotherapie – Neoadjuvanz

Um auch inoperable Patienten einer Therapie zuzuführen bzw. die Prognose zu verbessern, wurde in den 80er-Jahren alternativ die Radiatio wie auch die Radio-/Chemotherapie als primäre Therapie durchgeführt. So berichtet Sykes in einer 1998 publizierten Studie [1] über 101 mit 45 bis 52,5 Gy bestrahlte Patienten, dass „bezüglich des Überlebens eine gut geplante Radiatio eine Alternative zur Operation“ sei. Bemerkenswert ist, dass wie in vielen späteren Studien, Patienten mit Plattenepithel- (90) und Adenokarzinom (11) gemeinsam eingebracht worden waren. 1999 kommt Cooper [2] in einer Studie mit 130 Patienten, welche in Arm A 64/2 Gy und im Arm B 50/2 Gy + 4 mal Cisplatin-5-FU erhalten hatten, zum Schluss, dass auf Grund eines 5–Jahres–Überlebens von 26 % in der Radio-/Chemo-Gruppe gegenüber 0 % in der Arm A–Gruppe, die Radio-/Chemotherapie wirksamer als die alleinige Radiatio sei.
Ein direkter Vergleich zwischen OP und primärer Radio-/Chemotherapie findet sich bei Chan [3] 1999, wo 84 Patienten, behandelt mit Mitomycin, 5-FU und Leukovorin sowie 50 – 60 Gy 81 Patienten mit Ösophagektomie gegenübergestellt werden. Bei etwa gleichartigen Überlebensraten erscheinen ihm daher die beiden Behandlungswege gleich wirksam zu sein.
Möglicherweise analog zur damals zunehmend durchgeführten neoadjuvanten Radio-/Chemotherapie des Rektumkarzinoms wurde dieses Therapieprinzip auch bei der Behandlung des Ösophaguskarzinoms angewendet. Beispielhaft steht dafür eine nicht randomisierte Studie von Slater von 2001 [4] mit 33 neoadjuvant mit 40 Gy und Cisplatin/5-FU und anschließender OP gegenüber 22 nur operativ versorgter Patienten. Der Autor zieht den in anderen Studien bestätigten Schluss, dass eine neoadjuvante Radio-/Chemo zum downstaging des Ösophaguskarzinoms bezüglich T- und N-Status führt und damit einen signifikanten Überlebensvorteil bringt.

Die Dosisintensivierung

Wenn nun damit die Radio-/Chemotherapie als valide Therapie anerkannt war und der Trend zum neoadjuvanten Vorgehen ging, war das Kernproblem in der Behandlung dennoch nicht gelöst: Die weiterhin unbefriedigenden Therapieergebnisse erschienen dringend verbesserungsbedürftig, nur wie?
Einen Lösungsansatz sah man im Versuch der Dosisintensivierung. Eine diesbezügliche Studie von Minsky von 2002 [5] mit 236 Patienten, die einen mit 50,4 Gy, die anderen mit - 64,8 Gy und jeweils der gleichen Chemotherapie brachte kein klares Ergebnis und musste wegen mehrerer Todesfälle im „Hochdosisarm“ , allerdings bei noch relativ niedrigen applizierten Dosen, vorzeitig geschlossen werden. Ein Vorteil einer höheren Bestrahlungsdosis wurde nicht gesehen.
Ein Review von Geh 2006 [6] aus 26 Studien mit 1335 Patienten bestätigt signifikant die allgemeine Erfahrung, dass die Wahrscheinlichkeit einer Komplettremission mit Erhöhung der Dosis von Bestrahlung und Chemotherapie steigt und mit einer Verlängerung der Behandlungszeit (Bestrahlungspausen!) sowie mit ansteigendem medianen Alter sinkt.

Die Induktionschemotherapie

Einen weiteren Ansatz zum besseren Outcome stellt die Induktionschemotherapie dar.

Minsky [7] beschreibt 1999 bei allerdings nur 45 Patienten, dass 3 Zyklen Chemotherapie mit Cisplatin/5-FU vor einer definitiven Radio-/Chemotherapie (64,8 Gy + Cisplatin/5-FU) keinen Nutzen zeigt und die Mortalität im Vergleich zur Studie von Cooper von 2 % auf 9 % ansteigt. Stahl veröffentlichte 2005 eine Studie [8] mit ebenfalls einer Induktionschemotherapie mit 5-FU/Leukovorin, Etoposid und Cisplatin und anschließender Radio-/Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid und 40/2 Gy, randomisiert dann aber jeweils 86 Patienten in einen Arm A mit anschließend alleiniger OP und einen Arm B mit einer Dosisaufsättigung bis 60 Gy + 4 Gy Afterloading bzw. bis 65 Gy, z. T. hyperfraktioniert. Ein Ergebnis dieser Studie ist ein besseres progressionsfreies Intervall im Arm A (mit OP) bei etwa gleichem Überleben in beiden Armen, bemerkenswert ist jedoch, dass Patienten mit Therapieansprechen auf Induktionschemotherapie (responders) mehr als 50 % Wahrscheinlichkeit hatten, unabhängig vom Behandlungsarm, 3 Jahre und mehr zu überleben.

responders/non-responders

Die Unterteilung der Patienten mit gleicher Tumorerkrankung in responders und non-responders und demzufolge die Orientierung auf verschiedene Therapiepfade scheint nun ein grundlegender vielversprechender Ansatz für eine adaptierte Tumortherapie zu sein.
Bedenne verglich in einer Studie [9] von 2007 die neoadjuvante Radio-/Chemotherapie mit anschließender OP mit alleiniger Radio-/Chemotherapie und stellte fest, dass bei den 64 % responders von 444 Patienten, welche eine Radiatio von 46/2 bzw. 30 Gy hypofraktioniert mit 2 Zyklen Cisplatin/5-FU bekommen hatten – wegen Inoperabilität wurden schließlich 57 % randomisiert – die danach operierten Patienten nicht von dem Eingriff profitierten gegenüber denen, die eine weitere Radio-/Chemotherapie erhielten.
Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Fujita 2004 [10]: Responders im Stadium T4,N 0/1 sollten definitive Radio-/Chemotherapie erhalten, non-responders profitieren von OP.

R0-Resektion vs. R+-Resektion

2007 veröffentlichte Rades [11] eine Studie mit 148 Patienten, von denen 41 eine „mittlere“ Dosis von 41 bis 50 Gy sowie Chemotherapie erhielten, anschließend OP, dagegen 107 Patienten eine „höhere“ Dosis von 59 bis 66 Gy und Chemotherapie ohne OP. Im Ergebnis war die R0-Resektion der R1/2-Resektion signifikant überlegen in Bezug auf Überleben, MFS und Lokalkontrolle. Die „mittlere“ Therapiedosis + OP führte zu einer besseren Lokalkontrolle als die „Hochdosis“-RCT allein. Daher die Schlussfolgerung: Wenn eine R0-Resektion möglich ist, ist die „mäßig dosierte“ RCT + OP vorzuziehen, wenn aber nur eine R1/2-Resektion erreicht werden kann ist die „Hochdosis“-RCT besser bezüglich Therapieergebnis und Morbidität.

Adenokarzinome

Obwohl in den meisten Studien die in den letzten Jahren zunehmenden Adenokarzinome den Plattenepithelkarzinomen subsummiert wurden, ist die Frage berechtigt, ob beide Entitäten verschieden behandelt werden sollten. Die Studienlage zur Bestrahlungsindikation ist nicht eindeutig. Walsh veröffentlichte 1996 eine Studie [12], in der randomisiert 58 Patienten mit Radio-/Chemotherapie und OP behandelt wurden, 55 Patienten mit alleiniger OP. Erst im 3-Jahres-Überleben gab es einen signifikanten Vorteil von 32 % vs. 6 % zugunsten der ersten Gruppe. Walsh schloss daraus, dass die multimodale Therapie in Patienten mit resektablem Ösophagus – Adenokarzinom der OP überlegen ist. Urba [13] hingegen kam 2011 anhand 45 operierter Patienten, 3/4 davon mit Adenokarzinom, im Vergleich mit 50 ähnlich strukturierter Patienten, welche eine neoadjuvante Radio-/Chemotherapie (45 Gy und Cisplatin,5-FU und Vinblastin) und OP bekommen hatten, zu dem Schluss, dass kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen neoadjuvanter Radio-/Chemotherapie + OP und alleiniger OP bestand. Nur aus der multivariaten Analyse ergab sich die Möglichkeit eines leichten Vorteils für die multimodale Therapie.

Bestrahlungsplanung: IMRT - konventionell

Neben dem Wissen um den optimalen Therapiepfad spielt auch die optimale Therapiedurchführung eine große Rolle. Seit etlichen Jahren ist die IMRT, die intensitätsmodulierte Radiotherapie, wegen ihrer hohen Konformalität, d. h. einer exakt zielvolumenumschließenden und damit Risikoorgan schonenden Bestrahlungstechnik etabliert.
Im Thoraxbereich geht es vorwiegend um die Lungen- und Rückenmarksschonung, die Vorteile der IMRT gegenüber der herkömmlichen Technik sind jedoch begrenzt und allenfalls bei 4 verwendeten Feldern statt der sonst gebräuchlichen 9 Felder erkennbar [14]. Der Nachteil der IMRT ist hier die relativ hohe Grundbelastung der gesamten Lunge (Abbildungen 1 bis 3).

Hyperfraktionierung

Bei schnell wachsenden Tumoren wie etwa im HNO-Bereich, ist die Hyperfraktionierung, d. h. die zweimal tägliche Bestrahlung ein wichtiges Mittel der Therapieintensivierung.
In einer Studie von Raoul 1998 [15] bekamen 32 Patienten Chemotherapie mit Cisplatin, 5-FU und Folinsäure, dann 45 Gy hyperfraktioniert mit täglich 3 mg Cisplatin, anschließend einen zweiten Chemotherapiezyklus. Im Ergebnis standen einer CR von 56 % und einem 3-Jahres-Überleben von 52 % eine OP-Mortalität von 10 % gegenüber, Zahlen, die wohl auch mit einer intensiven Chemotherapie in Zusammenhang stehen.
In einer Toxizitätsstudie von Choi 2004 [16] wird in 46 Patienten eine Chemotherapie mit Cisplatin, 5-FU und Paclitaxel und 58 Gy, davon 13,5 Gy Boost als zweite Bestrahlung in Woche 1 und 5 appliziert, das in Wirklichkeit eingeschränkt hyperfraktionierte Schema wird als „feasible", also machbar eingestuft – die Hyperfraktionierung hat sich bis heute nicht durchgesetzt.

PET und Zielvolumen

Vom nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom ist ein „PET-gesteuertes" Zielvolumen bekannt, in Bezug auf das Ösophaguskarzinom wurde 2010 eine Studie von Kuai-Le Zhao [17] veröffentlicht, bei 53 Patienten wurden 68,4 Gy nur auf die Primärtumorregion und in der Bildgebung positiv eingestufte Lymphknoten eingestrahlt, dabei zeigten sich im Verlauf 39 Rezidive, 3 davon (8 %) außerhalb des ehemaligen Bestrahlungsfeldes, die anderen im Feld bzw. als Fernmetastasen.

Das FDG-PET sollte bei positivem Befund (Vrieze 2004) [18] zur Zielvolumenerweiterung führen, nicht aber ein negatives PET zu dessen Einschränkung. Das bisherige Standardzielvolumen ist zusammenfassend bisher weiterhin gültig.

Chemotherapie-Dauerinfusion

Eine weitere Möglichkeit einer Therapieintensivierung könnte in einer Dauerinfusion der Chemotherapie simultan zur Radiotherapie bestehen. 2009 wurde von Nishimura eine Studie [19] veröffentlicht, in der 91 Patienten dieselbe Radio-/Chemotherapie einmal als Infusion für 1 Tag (Cisplatin) bzw. 5 Tage (5-FU) erhielten, alternativ für 10 bzw. 14 Tage neben 60 Gy. Bei nicht signifikanten Unterschieden im Überleben wird geschlussfolgert, dass die Chemotherapie-Dauerinfusion keinen Vorteil gegenüber der Standardchemotherapie bringt. Eine Phase-II-Studie von Kato 2010 [20] zeigt das Problem von Spättoxizitäten auf:
Grad 3/4 Ösophagitis, Perikarderguss 16 %, Pleuraerguss 9 %, radiogene Pneumonitis 4 %, dabei insgesamt 4 Todesfälle bei 76 Patienten.

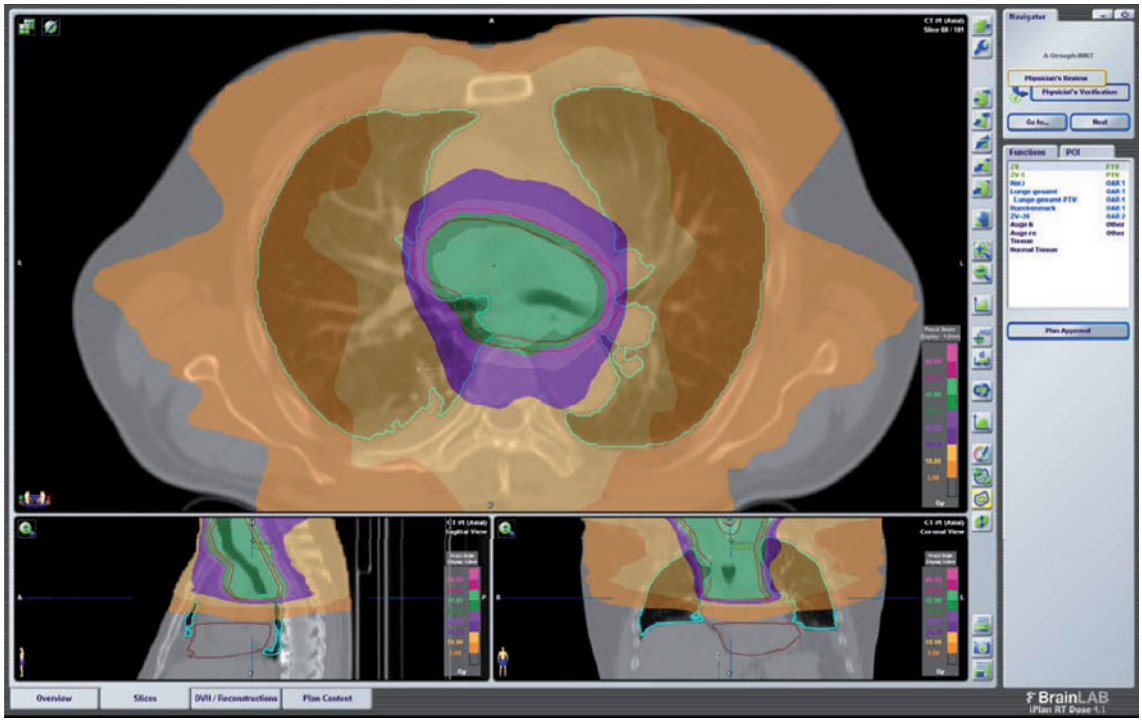


Abb. 1: IMRT : Belastung der Gesamtlunge im Zielvolumenbereich mit ≥ 3 Gy bis zu 30 Gy bei 50 Gy Gesamtdosis

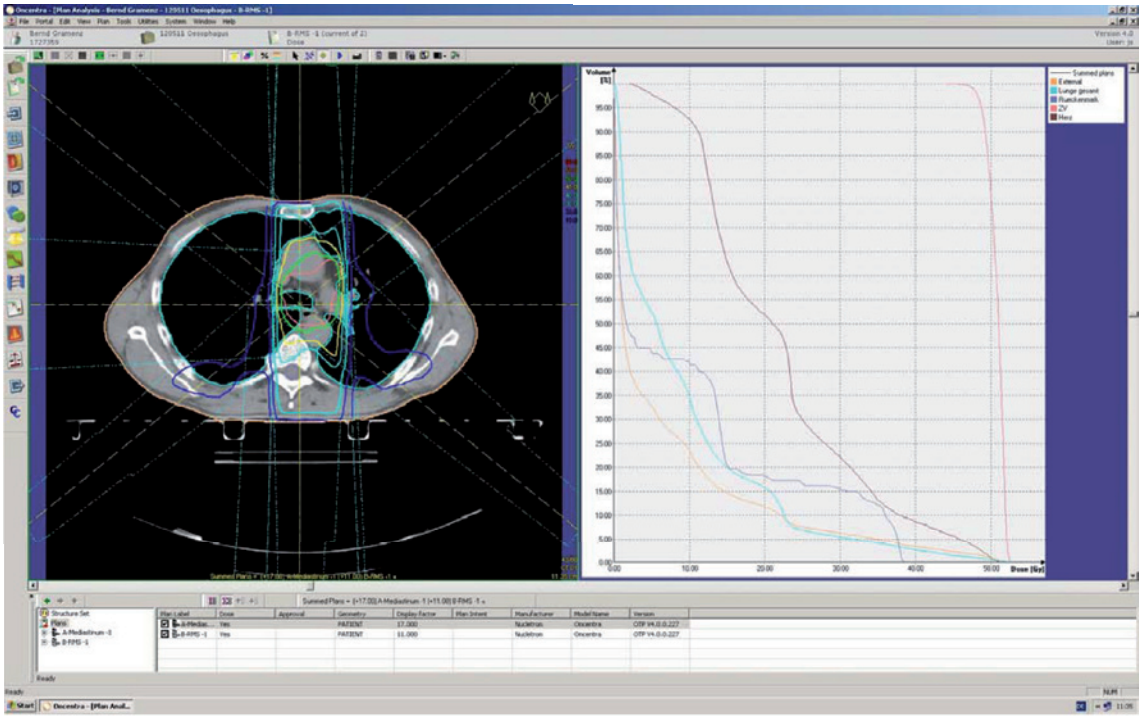


Abb.2: 3 D-Planung: 40 % bis max. 3 Gy, 65 % der Gesamtlunge bis max. 10 Gy bei 50 Gy Gesamtdosis

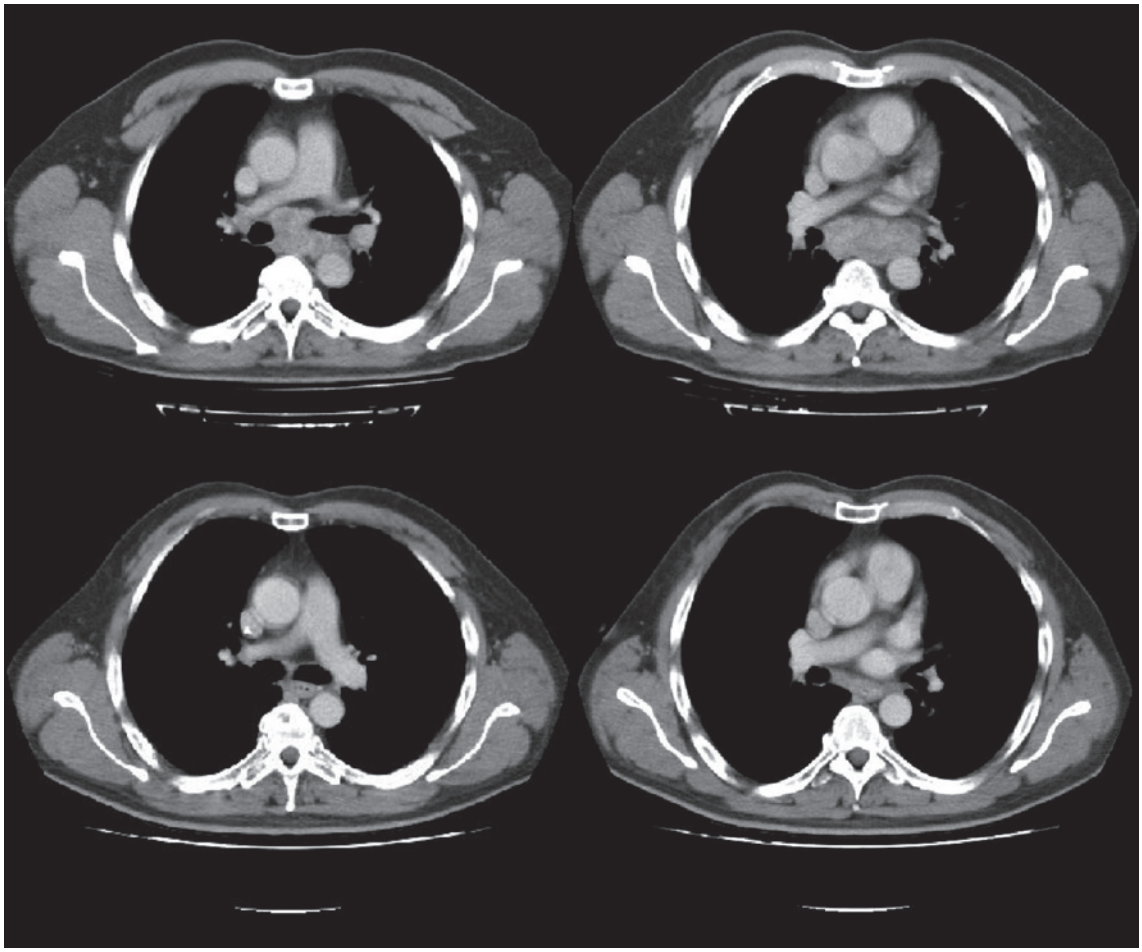


Abb.3: Adenokarzinom: Oben: Ausgangsbefund Unten: nach 50,4 Gy + 2x Ciplatin/5-FU

Wahl des Chemotherapeutikums

Zur Wahl des Chemotherapeutikums gibt es neben den als Standard angesehenen Substanzen Cisplatin und 5-FU keine grundlegenden Alternativen: Das Mitomycin [21] wird zwar als wirksam angesehen, aber heutzutage wenig eingesetzt.
Das Paclitaxel zusätzlich zur Standardtherapie hingegen erbrachte in einer Studie von Kelsey 2007 [22] keinen zusätzlichen Nutzen, zu einem ähnlichen Ergebnis kommt ein Review-Artikel von Roof [23] von 2006.

Die targeted therapies

Neue Hoffnungen werden in die targeted therapies gesetzt: In einer Phase-II-Studie von Gang LI 2010 [24] erhielten 24 Patienten 2 Zyklen Cisplatin und Paclitaxel sowie täglich Erlotinib neben 60 Gy Radiatio. Die Ergebnisse mit einem 2-J-ÜL von 70,1 %, einer 2-J-lokoregionale Kontrolle von 87,5 % und einem 2-J-rezidivfreiem ÜL von 57,4 % erscheinen erfolgversprechend.
Auch Cetuximab zusammen mit Docetaxel und Cisplatin als Induktionschemotherapie und dann als simultane Chemotherapie mit 45 Gy könnte gute Remissionsraten ergeben: In einer Phase-IB/II-Studie von Ruhstaller [25] erreichen 19 von 28 Patienten (68 %) eine komplette oder fast komplette histopathologische Remission.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist die Radio-/Chemotherapie als Therapieform beim Ösophaguskarzinom, vor allem beim Plattenepithelkarzinom, möglicherweise auch beim Adenokarzinom im neoadjuvanten Konzept und insbesondere bei nicht zu erwartender R0-Resektion eine valide Option. Von Vorteil ist eine Selektion der Patienten in responders und non-responders, wobei jedoch die Selektionsmodalität noch nicht definitiv geklärt ist. Sonderformen der Therapie wie Hyperfraktionierung oder eine Chemotherapie-Dauerinfusion haben keinen etablierten Stellenwert, ebensowenig kann die Zielvolumenbegrenzung über eine PET-Untersuchung derzeit empfohlen werden. Die IMRT ist nur in begrenztem Umfang potentiell der herkömmlichen Bestrahlungsplanung überlegen. Die Rolle des Paclitaxel neben den Standardtherapeutika Cisplatin und 5-FU ist ungewiss, Mitomycin spielt derzeit in der Anwendung praktisch keine Rolle.
Die targeted therapies bieten interessante Ansätze, Phase-III-Studien sind dazu jedoch noch nicht veröffentlicht, es bleibt also spannend in der Weiterentwicklung der Radio-/Chemo-/Immuntherapie beim Ösophaguskarzinom.

Literatur

1. A.J. Sykes Radical radiotherapy for carcinoma of the oesophagus:an effective alternative to surgery. Radiotherapy and Oncology 48 1998: 15–21
2. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Asbell SO, Graham MV, Leichman LL. JAMA. 1999 May 5; 281(17):1623-7.
3. Alexander Chan, M.D., FRCPC,* and Alfred Wong , M.D., FRCPC† Chan Is combined chemotherapy and radiation therapy equally effective as surgical resection in localized esophageal car cinoma? Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 45, No. 2, 1999: 265–270,
4. Matthew S. Slater, M.D., John Holland, M.D., Douglas O. Faigel, M.D.,Brett C. Sheppard, M.D., Clifford W. Deveney, M.D.* Does neoadjuvant chemoradiation downstage esophageal car cinoma? The American Journal of Surgery 2001, 181: 440–444
5. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) Phase III Trial of Combined-Modality Therapy for Esophageal Cancer: High-Dose Versus Standard-Dose Radiation Therapy By Bruce D. Minsky, Thomas F. Pajak, Robert J. Ginsberg, Thomas M. Pisansky, James Martenson, Ritsuko Komaki, Gordon Okawara, Seth A. Rosenthal, and David P. Kelsen, Journal of Clinical Oncology, Vol 20, No 5 (March 1),2002: 1167-1174
6. J.Ian Geh Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in Oeso phageal cancer: Evidence of a radiation and che motherapy response.
   Radiotherapy and Oncology 78 2006: 236–244
7. Bruce D Minsky Final report of Intergroup Trial 0122 (ECOG PE-289, RTOG 90-12):
   Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy and high-dose radiation for squamous cell carcinoma of the esophagus
   International Journal of Radiation Oncology Volume 43, Issue 3 , 1 February 1999: 517-523,
8. Michael Stahl, Martin Stuschke, Nils Lehmann, Hans-Joachim Meyer, Martin K. Walz, Siegfried Seeber, Bodo Klump, Wilfried Budach, Reinhard Teichmann, Marcus Schmitt, Gerd Schmitt, Claus Franke, and Hansjochen Wilke Chemoradiation With and Without Surgery in Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. J Clin Oncol 23:2310-2317
9. Bedenne Vergleich neoadjuvante Radio-/Chemotherapie und Operation mit alleiniger Radio-/Che-

motherapie FFCD 9102 J Clin Oncol 25, 2007:1160-1168
10. Fujita et al. (Japan), World J Surg.2004, 9
11. Dirk Rades Radio(chemo)therapy Plus Resection Versus Radio(chemo)therapy Alone for the Treatment of Stage III Esophageal Cancer. Strahlenther Onkol 2007, 183: 10–6
12. Thomas N. Walsh A Comparison of Multimodal Therapy and Surgery for Esophageal Adenocarcinoma. N Engl J Med 1996; 335: (August 15): 462-467
13. Susan G. Urba Randomized trial of preoperative Chemoradiation versus surgery alone in pa-tients with locoregional esophageal carcinoma. Journal of clinic oncology 2001, Vol 19, No2 (January 15),: pp 305 – 313
14. Christopher M. Nutting A comparison of confor mal and intensity-modulated techniques for oesophageal radiotherapy. Radiotherapy and Onco logy 2001, 61: 157–163
15. Jean-Luc Raoul Neoadjuvant chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy with concurrent low-dose chemotherapy for squamous cell eso phageal carcinoma. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 1998, Vol. 42, No. 1: 29–34.
16. Noah Choil Twice-daily radiotherapy as concur rent boost technique during two chemotherapy cycles in neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: mature results of phase II study.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2004, Vol. 60, No. 1: 111–122.
17. Kaui-Le Zhao Three-dimensional conformal radiation therapy for esophageal squamous cell carcinoma: is elective nodal irradiation necessary?
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2010, Vol. 76, No. 2,: 446–451.
18. Olga Vrieze Is there a role for FGD-PET in radio therapy planning in esophageal carcinoma?
Radiotherapy and Oncology 2004 (73): 269–275.
19. Yasumasa Nishimura A randomized phase II study of cisplatin/5-FU concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: Short-term infusion versus protracted infusion chemotherapy (KROSG0101/JROSG021). Radiotherapy and Oncology 92 2009: 260–265.
20. Ken Kato, M.D Phase II study of chemotherapy with 5-Fluororacil and Cisplatin for stage II–III esophageal squamous cell carcinoma: JCOG TRI AL (JCOG 9906).
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. -, No. -, pp. 1–7, 2010
21. Maria Wolf Esophageal Cancer Long-Term Outcome of Mitomycin C- and 5-FU-Based Primary Radiochemotherapy for Strahlenther Onkol 2010; 186:374–81
22. Chris R. Kelsey Paclitaxel-based Chemoradiotherapy in the treatment of patients with operable esophageal cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 69, No. 3, 2007: 770–776,
23. Kevin S. Roof, M.D Concurrent Cisplatin, 5-FU, Paclitaxel, and radiation therapy in patients with locally advanced esophageal cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2006, Vol. 65, No. 4: 1120–1128,
24. Gang LI Phase II – Studie: Radio-/Chemo mit Erlotinib beim lokal fortgeschrittenem Ösophagus-CA. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 78, No. 5, 2010: pp. 1407–1412,
25. Ruhstaller Cetuximab in combination with chemoradiotherapy before surgery in patients with resectable, locally advanced esophageal carcinoma:
A Prospective Multicenter Phase IB/II Trial (SAKK75/06) 2011

Korrespondenzadresse

Dr. med. Herbert Wördehoff
Klinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg
Tel. 0391/6715791
e-mail: herbert.woerdehoff@med.ovgu.de

Aktuelle Aspekte zur Systemtherapie beim Magenkarzinom

Christoph Kahl
Klinik für Hämatologie und Onkologie,
Klinikum Magdeburg gGmbH

Einleitung

Das Magenkarzinom liegt mit einer Inzidenz von ca. 930.000 Neuerkrankungen pro Jahr weltweit an 4. Stelle der Krebserkrankungen. Bundesweit erkranken jährlich ca. 20.000 Patienten an einem Magenkarzinom. Durch die unspezifischen Symptome der Erkrankung erfolgt in der Regel eine späte Diagnostik, was wiederum mit einer ungünstigen Prognose einhergeht. In der Mortalitätsstatistik steht das Magenkarzinom an 2. Stelle.

Das Magenkarzinom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 70 Jahren, bei Frauen bei 75 Jahren. In den letzten Jahren kam es zu einer Verschiebung der Lokalisation: Die Inzidenz des klassischen Magenkarzinoms nimmt ab, während die Karzinome des gastroösophagealen Überganges (GE) zunehmen. Gleichzeitig zeigt sich eine Zunahme des diffusen Typs nach Lauren.

Als Risikofaktoren für eine Entstehung des Magenkarzinoms werden Ernährungs- und Lebensgewohnheiten diskutiert: mangelnde Bewegung, Rauchen, Übergewicht, viel Fleisch, wenig Obst und Gemüse. Des Weiteren wird eine Assoziation zu einer Helicobacter pylori (HP)-Infektion sowie HP-Gastritis vermutet.

Neoadjuvante Therapie

Die erste Studie, die einen Einfluss einer neoadjuvanten Therapie auf das Überleben beim Magenkarzinom nachweisen konnte, war die Studie von Cunningham et al [1]. Diese weist nach 4 Jahren eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um 7,4 % und eine extrapolierte Verbesserung des Gesamtüberlebens nach 5 Jahren um 12,5 % (36 % vs. 23 %) aus. Defizite dieser Studie lagen in einer hohen Heterogenität der Einschlusskriterien (Magen-, Kardia- und distale Ösophaguskarzinome) und in der fehlenden chirurgischen und histopathologischen Qualitätskontrolle. Nur 49,5 % der präoperativ vorbehandelten und operierten Patienten konnten die postoperative Chemotherapie komplett erhalten. Die Daten der Studie von Cunningham werden von den Ergebnissen einer weiteren randomisierten Studie mit 224 Patienten unterstützt, die bisher nur als Abstract publiziert ist [2]. Hier hatte der Großteil der Patienten ein Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs, nur 25 % der Patienten hatten ein Magenkarzinom. Von Bedeutung ist, dass das Ausmaß der Verbesserung des Gesamtüberlebens identisch zur MAGIC-Studie ist. Es fand sich ein signifikanter Vorteil nach 5 Jahren hinsichtlich des erkrankungsfreien Überlebens (34 % vs 21 %, Hazard Ratio: 0,68, p=0,0033) und für das Gesamtüberleben (38 % vs 24 %, Hazard Ratio: 0,69, p = 0,021) zugunsten der perioperativen Chemotherapie. Eine weitere erst kürzlich voll publizierte Studie verfehlte allerdings den Nachweis des Einflusses der perioperative Therapie [3]. Einen Überblick über die derzeitige Studienlage hinsichtlich des Einflusses der perioperativen Therapie auf das Überleben der Patienten gibt Abbildung 1. Trotz dieser nicht ganz einheitlichen Studienlage empfiehlt die S3-Leitlinie ganz klar die Durchführung der perioperativen Chemotherapie [4].

MAGIC (n=503)		ACCORD (n=224)		EORTC (n=144)	
CTX	CHIR	CTX	CHIR	CTX	CHIR
0,75 (0,60; 0,93)		0,69 (0,50; 0,96)		0,84 (0,52; 1,35)	

Abb.1: Einfluss der neoadjuvanten Therapie auf das Gesamtüberleben bei Magenkarzinom (Hazard Ratio)

Adjuvante Therapie

Dem Gegenüber spricht sich die S3-Leitlinie gegen eine adjuvante Therapie nach einer R0-Resektion des Magenkarzinoms aus. Diese Negativempfehlung entstand aus „dem Wunsch des Plenums auf eine positive Präferenz der perioperativen bzw. neoadjuvanten Therapie als primäre Behandlungsstrategie für Pa-

tienten mit primär lokal fortgeschrittenen Tumorstadien“ und bezieht sich primär auf die interdisziplinäre Entscheidungsfindung in den Tumorkonferenzen [4]. Außerdem wurde der Tatsache Rechnung getragen, dass die positiven Studienergebnisse der adjuvanten Therapie meist auf asiatische Patienten beschränkt sind und eine postoperative Therapie in vielen Fällen nicht dosisgerecht durchgeführt werden kann. Eine von der GASTRIC 2010 veröffentlichte Meta-Analyse von 3838 Patienten aus 17 Studien zeigte allerdings einen Vorteil für die adjuvante Therapie, der sich auch auf die europäischen Studien bezieht [5]. Die Hazard ratio für das Gesamtüberleben beträgt 0,82 (95 % KI, 0,76-0,90, p<0,001), entsprechend einer absoluten Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren von 5,8 %. Diese Analyse umfasst 2/3 aller durchgeführten Phase-III-Studien zu dieser Fragestellung mit einem medianen Follow-Up von über 7 Jahren. Unter diesen Gesichtspunkten sollte, ergänzend zu den Empfehlungen der S3-Leitlinie, bei Patienten, bei denen präoperativ keine adäquate Diagnostik erfolgte oder bei denen intraoperativ keine ausreichende Zahl an Lymphknoten entfernt wurden (<16 Lymphknoten), die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie im interdisziplinären Tumorboard als individuelle Therapieempfehlung diskutiert werden.

Palliative Therapie

Der Nutzen einer palliativen Chemotherapie beim Vorliegen einer primär metastasierten oder lokal inoperablen Erkrankung im Vergleich zum best supportive care (BSC) ist in vielen Studien nachgewiesen. Dies trifft sowohl für die Überlebenszeit als auch für die Symptomkontrolle und den Erhalt der Lebensqualität zu. Dabei ist natürlich zu beachten, dass die publizierten Studien nicht ganz die alltägliche Situation widerspiegeln: so beträgt das mittlere Erkrankungsalter der Männer 70 Jahre, das der Frauen 75 Jahre. Das mediane Alter der in den Studien eingeschlossenen Patienten beträgt allerdings 50-60 Jahre. Aus diesem Grund sollte bei der Entscheidungsfindung hinsichtlich einer Systemtherapie neben dem Patientenwunsch auch die Erfassung der Komorbiditäten eine Rolle spielen. Wenn eine Systemtherapie erfolgt, sollte eine Kombinationstherapie einer Monotherapie der Vorzug gegeben werden. Grundsätzlich gilt, dass beide Platinderivate (Cisplatin und Oxaliplatin) äquivalent sind. Gleiches gilt für die Wirksamkeit von infusionalem 5-FU und Capecitabin [6;7]. Der entsprechende Einsatz der Präparate sollte sich an den Komorbiditäten der Patienten und an den zu erwartenden Nebenwirkungen ausrichten. Die Ansprechraten der einzelnen Protokolle liegen zwischen 25 % und 60 % mit einem mittleren Gesamtüberleben zwischen 8 und 17 Monaten. Einen Überblick hinsichtlich der Wirksamkeit der einzelnen Schemata gibt Abbildung 2.

Autor	N	Regime	RR(%)	Median OS (MO)
Al Batran	59	FLOT	57,7	11,1
	112	FLO	34,8	10,7
Al Batran	106	FLP	24,5	8,8
Cunningham	249	ECF	40,7	9,9
	244	ECX	46,4	9,9
	235	EOF	42,4	9,3
	239	EOX	47,9	11,9
Kang	160	XP	41	10,5
	156	FP	29	9,5
Van Cutsem	222	DCF	36,7	9,2
	223	CF	25,4	8,2
Lorenzen	60	T-PLF	47	17,3
Dank	170	IF	32	9,0
	163	CF	26	8,7
Moehler	53	XI	38	10,2
	50	XP	42	7,9
	56	IF	43	10,8
	58	ELF	24	8,3
Bouche	44	CF	27	9,5
	45	IF	40	11,3

Abb.2: Ansprechrate und mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit unterschiedlicher Therapieprotokolle beim metastasierten Magen-Ca

Einzug in die therapeutische Sequenz hat allerdings lediglich der Her-2-Status gefunden. Dies beruht im Wesentlichen auf den Ergebnissen der TOGA Studie, die zeigen konnte, dass die Addition des HER-2-Antikörpers Trastuzumab zur Standardchemotherapie bei Patienten mit positivem HER-2-Status eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 11,1 auf 13,8 Monate bewirkt [8]. In der Subgruppe der Patienten, deren Tumore IHC3+ oder IHC2+/FISH+ waren, war der Einsatz des HER-2-Inhibitors Trastuzumab besonders wirksam. Das mediane Überleben stieg mit Trastuzumab in dieser Subgruppe auf 16 Monate (versus 11,8 Monate in der Gruppe ohne Trastuzumab). Auf Grund dieser Ergebnisse muss bei der Diagnose eines Adeno-Ca des Magens oder des gastroösophagealen Überganges eine Bestimmung des HER-2-Status erfolgen und bei Nachweis einer HER-2-Genamplifikation mittels FISH oder Immunhistochemie eine Therapie mit Trastuzumab erfolgen (Abbildung 3).

Zweitlinientherapie

Im Gegensatz zur First-line Therapie ist der Stellenwert einer Second-line Therapie beim Magenkarzinom weniger gut untersucht. Dies ist allerdings eine sehr relevante praxisnahe Frage, da nahezu alle Patienten mit lokal fortgeschrittener, inoperabler Erkrankung unter einer First-line Therapie progredient sind. In einer lediglich als Abstract publizierten prospektiv randomisierten Studie konnte ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten ermittelt werden, die eine Irinotecan-Therapie erhielten (Irinotecan 123 Tage vs. BSC 73 Tagen, HR

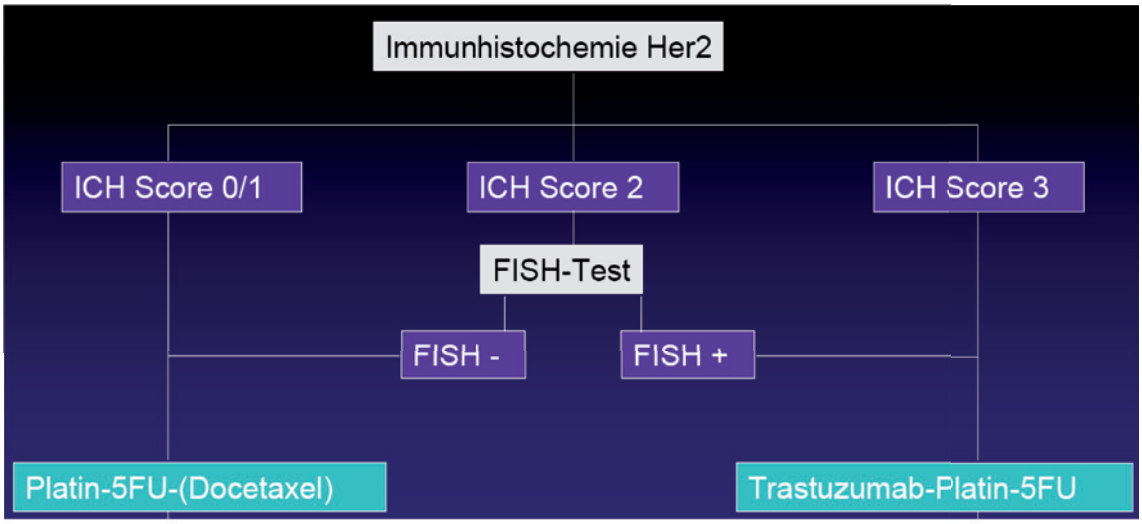


Abb.3: Therapiealgorithmus und -entscheidung in Abhängigkeit vom Her-2-Status

0,48; 95 % KI, 0,25 – 0,92) [9]. In mehreren einarmigen prospektiven Phase-II-Studien lag die mediane Überlebenszeit zwischen 4,7-13,4 Monaten, die gepoolte mediane Überlebenszeit bei 7,1 Monaten, die mittlere Responserate beträgt 18,4 % (95 % KI 16,0 – 21 %) [4]. Mögliche Therapieregime sind die Monotherapie mit Irinotecan (z. B. Irinotecan 250 mg/m2 alle 3 Wochen, Taxanen (z. B. Docetaxel 75 mg/m2 alle 3 Wochen), sowie die unterschiedlichsten Kombinationsregime. Die Entscheidung für oder gegen eine Zweitlinientherapie muss sich immer am Allgemeinzustand und den Wünschen des Patienten orientieren.

Literatur

1. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006; 355(1):11-20.
2. Boige V, Pignon J, Sant-Aubert J, Lasser P, Conroy T, Bouche O. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus. J.Clin.Oncol. 25[No. 28S]. 2007.
3. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. J Clin Oncol 2010; 28(35):5210-5218.
4. Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D et al. [German S3-Guideline „Diagnosis and Treatment of Esophagogastric Cancer“]. Z Gastroenterol 2011; 49(4):461-531.
5. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. JAMA 2010; 303(17):1729-1737.
6. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008; 358(1):36-46.
7. Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. Ann Oncol 2009; 20(9):1529-1534.
8. Bang YJ, Van CE, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010; 376(9742):687-697.
9. Thuss-Patience P, Kretzschmar A, Deist T, Hinke A, Bichev D, Lebedinzew B. Irinotecan versus best supportive care (BSC) as second-line therapy in gastric cancer: A randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). J.Clin.Oncol. 27[15s]. 2009.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Christoph Kahl
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Klinikum Magdeburg gGmbH
Birkenallee 34
39130 Magdeburg
Tel.: 0391 791 5601
e-mail: christoph.kahl@klinikum-magdeburg.de

Neues in der Therapie des Pankreaskarzinoms

C. Roll
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Klinikum Magdeburg gGmbH

Allgemeines

Das Pankreaskarzinom gehört zu den Tumoren mit der schlechtesten Prognose. Mit 13.000 Neuerkrankungen im Jahr in Deutschland macht es 3 % aller Krebserkrankungen in Deutschland aus [1]. Die Männer weisen eine höhere Inzidenz auf als Frauen[1]. Außerdem sind sie mit einem mittleren Erkrankungsalter von 69 Jahren früher betroffen als Frauen, bei denen das mittlere Erkrankungsalter 76 Jahre beträgt [1].
80 % der diagnostizierten Tumore sind bei Diagnosestellung nicht mehr resektabel. Aber selbst nach einer R0-Resektion treten in 90 % Rezidive auf und zu 95 % der Fälle in den ersten 2 Jahren nach Resektion [1].
Das mediane Überleben der Patienten mit einem Pankreaskarzinom beträgt 20 % und das 5-Jahres-Überleben ohne adjuvante Therapie 10 %[1].
Von entscheidender Bedeutung für das Überleben ist das Resektionsergebnis. 2004 konnte Wagner et. al an 211 Patienten zeigen, dass in situ verbliebenes Tumorgewebe die Prognose dramatisch verschlechtert. Bei R0-resezierten Patienten betrug das mediane Überleben in dieser Analyse 20,1 Monate. Bei R1-resezierten nur noch 15,3 Monate und bei R2-resezierten nur noch 9,8 Monate [2].
Diese Zahlen machen die Notwendigkeit einer multimodalen Therapie insbesondere einer neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie und deren stätigen Verbesserung deutlich.

Neoadjuvante Therapie

In einigen Studien wurde das neoadjuvante Therapiekonzept getestet. Es konnte aber kein eindeutiger Vorteil belegt werden. Deshalb wird dieses Therapiekonzept in den S3-Leitlinien nicht empfohlen, sondern bleibt laufenden Studien vorbehalten.
In Amerika stellt eine neoadjuvante Radio-Chemotherapie aber ein etabliertes Therapiekonzept dar, was sich allerdings in Deutschland nicht durchsetzen konnte.

Adjuvante Therapie

Wie bereits oben ausgeführt, entwickeln 90 % der R0-resezierten Patienten Rezidive ihres Pankreaskarzinoms. Dabei entwickeln jeweils 20 % Fernmetastasen oder Lokalrezidive. 60 % der Patienten entwickeln beides [1].
Auch macht eine mittlere Überlebenszeit von 20 Monaten weitere Therapiemöglichkeiten nötig. In vielen Studien wurde das adjuvante Therapiekonzept untersucht.
Die internationale Phase-III-Studie ESPAC-1 in der 289 Patienten randomisiert wurden zwischen einem Beobachtungsarm, einem Arm mit Radiochemotherapie (GD 20 Gy und 5-FU 500 mg/m^2 Tag 1-3 Wdh. Tag 15) und einem reinen Chemotherapiearm (FA 20 mg/m^2 Bolus +5-FU 425 mg/m^2 Bolus Tag 1 - 5 Wdh. Tag 28) erbrachte mit 20,1 Monaten eine signifikante Verbesserung des medianen Überleben im Chemotherapiearm gegenüber dem Beobachtungsarm mit 15,1 Monaten. Der Vergleich zwischen Radiochemotherapie und Beobachtungsarm konnte keine signifikante Verbesserung, aber mit 17,9 Monaten auch eine Verlängerung zeigen [3].
Von entscheidender Bedeutung für den heutigen Therapiestandard in Deutschland sind die Ergebnisse der CONKO-001-Studie. In dieser wurden von 1998 – 2004 368 Patienten mit R0 oder R1 resezierten Pankreaskarzinom randomisiert. Die Patienten wurden zwischen einem Beobachtungsarm ohne Chemotherapie und einem Behandlungsarm mit Gemcitabin 1000 mg/m^2 Tag 1,8,15 Wdh. Tag 29 über 6 Monate randomisiert. Der primäre Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben.
Die Ergebnisse konnten einen eindeutigen Vorteil für eine adjuvante Chemotherapie zeigen [4].

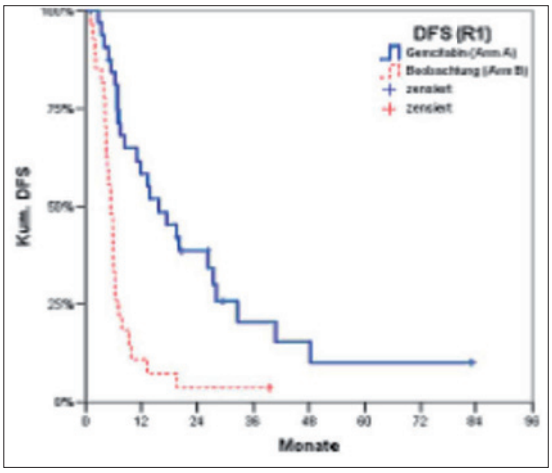


Abb.1: Krankheitsfreies Überleben nach R1-Resektion

Sowohl das krankheitsfreie Überleben bei den R1-resezierten konnte signifikant verbessert werden, als auch das krankheitsfreie Überleben bei den R0-resezierten Patienten [4].

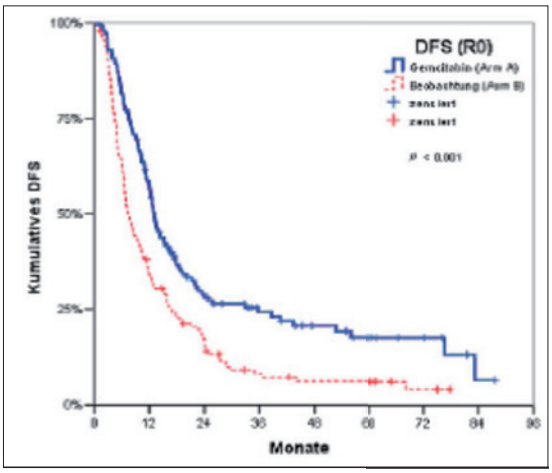


Abb.2: Krankheitsfreies Überleben nach RO-Resektion

In den heutigen S3-Leitlinien ist eine adjuvante Chemotherapie bei allen R0- oder R1-resezierten Pankreaskarzinomen mit Gemcitabin über 6 Monate Standard. Zur möglichen Optimierung der adjuvanten Therapie laufen derzeit in der CONKO-Studiengruppe die CONKO 005 und die CONKO 006-Studie.
In die CONKO 005-Studie sollten alle R0-resezierten Patienten und in die CONKO 006 alle R1-resezierten Patienten eingegeben werde.

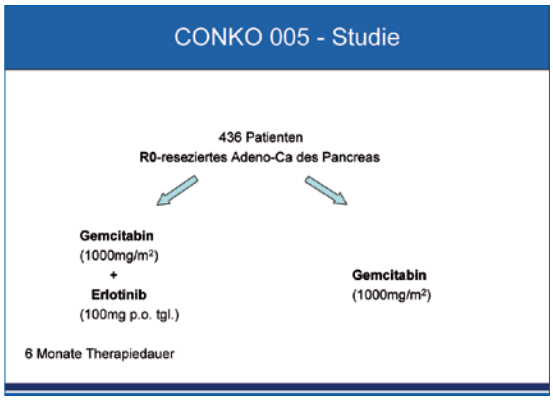


Abb.3: Studiendesign CONKO 005-Studie

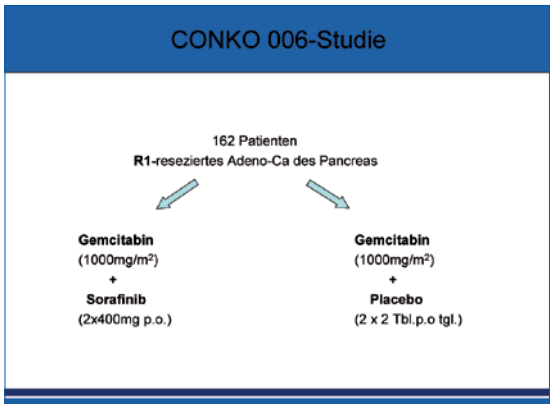


Abb.4: Studiendesign der CONKO 006-Studie

Palliative Therapie

75 % der diagnostizierten Pankreaskarzinome sind nicht mehr in einem kurativ zu behandelnden Zustand. Bis Ende der 90iger Jahre gab es keinen eindeutigen Therapiestandard [5]. Erst 1997 konnte eine Phase-III-Studie einen signifikanten Vorteil sowohl im 1-Jahres-Überleben (18 % vs. 2 %) als auch im klinischen Benefit für Gemcitabin zeigen [6]. Ab diesem Zeitpunkt ist Gemcitabin als Standardtherapie in der palliativen Therapie anzusehen. In den letzten 15 Jahren wurde wiederholt versucht durch neue Kombinationspartner zum Gemcitabin die Ergebnisse zu verbessern, aber mit keinem oder nur mäßigem Erfolg.

Die Kombinationstherapie mit Erlotinib konnte in der PA.3-Studie einen signifikanten Vorteil im mittleren Gesamtüberleben gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabin zeigen. (6,4 Mo vs 6,0 Mo p=0,028). In einer Subgruppenanalyse profitieren die Patienten mit Fernmetastasen signifikant. (8,1 Mo vs. 6,7 Mo p=0,029). Die Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor haben nach dieser Studie keinen Vorteil von der Kombinationstherapie

Studiendesign	Patientenanzahl	Gemcitabin + X	Gemcitabin	p-Wert
Gem + 5-FU Bolus	362	6,7	5,4	0,09
Gem + 5-FU FU/LV	466	5,9	6,2	0,68
Gem + Capecitabin	319	8,4	7,3	0,31
Gem + Cisplatin	190	7,5	6	0,12
Gem + Oxaliplatin	313	9	7,1	0,13
Gem + Oxaliplatin	576	4,9	5,9	0,16
Gem + Marimastat	239	5,5	5,5	0,95
Gem + Tipifarnib	688	6,4	6,1	0,75
Gem + Exatecan	349	6,7	6,2	0,52
Gem + Irinotecan	360	6,3	6,6	0,79
Gem + Pemetrexed	565	6,2	6,3	0,68
Gem + Bevacizumab	602	5,8	6,1	0,78
Gem + Cetuximab	735	6,4	5,9	0,14
Gem/Erlotinib + Bevacizumab	607	7,1	6	0,2
Gem + Erlotinib	**569**	**6,4**	**6**	**0,03**
Gem + Capecitabin	533	7,4	6	0,02
Gem + LY293111	135	8,3	7,1	n.s.
Gem + Cisplatin	400	7,2	8,3	0,38

Tab.1: Studien mit Kombinationstherapien beim Pankreaskarzinom

(10,7 Mo vs. 10,5 Mo p=0,71). Auch konnte diese Studie zeigen, dass Patienten, die ein Hautrash mindestens Grad 2 ausbilden mehr von dieser Therapie profitieren. (7,2 Mo vs. 5,0 Mo) [7].

Die Hauttoxizität kann somit als positiv prädiktiver Faktor angesehen werden. Da in dieser Studie nur ein geringer Vorteil gezeigt werden konnte und die Hauttoxizität mit dem Ansprechen korreliert, sollte heute bei metastasierten Pankreaskarzinomen eine Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Tarceva begonnen werden und nach 6 - 8 Wochen der Hautrash beurteilt werden. Wird keine Hauttoxizität von mindestens Grad 2 beobachtet, sollte eine Monotherapie mit Gemcitabin fortgeführt werden.
Eine weitere interessante Kombinationstherapie wurde bereits auf dem ASCO 2010 vorgestellt. Eine französische Arbeitsgruppe randomisierte Patienten mit metastasierten oder lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom entweder in einen Therapiearm mit Gemcitabin (1000 mg/m^2 Tag 1, 8, 15 Wdh. Tag 29) oder in einen intensivierten Therapiearm mit FOLFIRINOX (Oxaliplatin 85 mg/m^2 + Irinotecan 180 mg/m^2 + FS 400 mg/m^2+ 5-FU 400 mg/m^2- Bolus + 5-FU 2400 mg/m^2 als 46 h-Infusion Wdh. Tag 15). Sowohl beim Ansprechen (27,6 % vs. 10,9 % p=0,008) als auch beim progressionsfreien Überleben (6,4 Mo vs. 3,4 Mo p<0,0001) und sogar beim Gesamtüberleben (10,5 Mo vs. 6,9 Mo p<0,001) konnten signifikante Vorteile für die Kombinationstherapie gezeigt werden [8].

Allerdings ist die Toxizität im Kombinationsarm deutlich höher als im Gemcitabin-Monoarm. Vor allem eine deutlich höhere Grad 3 - 4 Neutropenierate (47,9 % vs. 19,2 %), aber auch eine höhere Diarrhoe-und Fatiquerate sind zu verzeichnen [8]. Man muss bedenken, dass hier ein palliatives Therapiesetting vorliegt und die Patienten eine deutlich reduzierte Prognose haben und die ihnen bleibende Zeit in recht guter Lebensqualität und vor allem nicht in der Klinik verbringen möchten. Daher ist dieses toxische Protokoll nicht bei allen Patienten einsetzbar. Vor allem für junge Patienten in noch recht gutem Allgemeinzustand ohne DHC-Stent stellt dieses Protokoll eine Alternative dar. Es wird sicher ein kleines Patientenkollektiv sein. Bei liegendem DHC-Stent ist die Rate von Infektionen deutlich erhöht.
Nach Versagen der firstline-Therapie war es jahrelang fraglich, welche secondline-Therapie Nutzen bringt. In der CONKO 003-Studie wurde eine Therapie mit Folinsäure + 5-FU (5-FU 2 g/m^2 / FS 200 mg/m^2 Tag 1, 8, 15 , 22, Wdh Tag 43) mit einer zusätzlichen Gabe von Oxaliplatin (5-FU 2 g/m^2 / FS 200 mg/m^2 Tag 1, 8, 15 , 22, + Oxaliplatin 85 mg/m^2, Tag 8, 22, Wiederholung Tag 43) verglichen. Dort konnte ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben (9 Wo vs. 14 Wo p=0,012) und sogar ein signifikant besseres Gesamtüberleben (13 Wo vs. 26 Wo p=0,014) gezeigt werden [9] Deshalb gilt das OFF-Schema heute als die Standard secondline-Therapie nach Versagen mit Gemcitabin [10].

Ausblick

Da auch die zuletzt erzielten Fortschritte in der Therapie des Pankreaskarzinoms die Prognose nicht entscheidend verbessert haben, sind neue Innovationen notwendig. Um neue Therapieansätze möglich zu machen, ist eine Detektion neuer sinnvoller Targets notwendig. Einige präklinische, aber auch erste klinische Studie versuchen diese neuen Targets zu nutzen. So stellt der EGFR-Rezeptor einen neuen Ansatz dar. So soll die CONKO 008-Studie eine Therapie mit Lapatinib als Kombinationspartner enthalten.
Aber auch Inhibitoren von NF-k-B oder scr-Kinasen-Inhibitoren werden eingesetzt [12,13].
Erste Daten zeigen auch, dass Proteosomeninhibitoren Erfolg versprechen sein könnten, da sie die Pankreaskarzinomzelle gegen cisplatininduzierte Apoptose sensibilisieren sollen [11].
Insgesamt sind noch große Anstrengungen nötig, um die Prognose des Pankreaskarzinoms entscheidend zu verbessern.

Literatur

1. Oettle Onkologe 2010.16:595-603
2. Wagner M, Redaelii C, Lietz M et al (2004) Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. Br J Surg 91(5):586-594
3. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD et al (2001) Adjuvant chemotradioherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. Lancet 358(9293):1576-1585
4. Neuhaus P, Riess H, Post S et al (2008) Oettle, Deutsche Krebsgesellschaft (CAO/AIO). CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). (Internet) Avaible from: http://asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts
5. Lionetto R, Puglliese V, Bruzzi P, Rosso R(1995) No standard treatment is available for advanced pancreatic cancer. Eur J Cancer 31 A(6):882-887
6. Burris HA, Moore MJ, Andersen J et al (1997) Improvments in survival and clinical benefit with emcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 15(6):2403-2413
7. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al (2007) Erlotinib plus gemcitabine comprared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trail Group.J Oncol 25(15):1960-1966
8. Conroy T et al., Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (5FU/leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin) versus gemcitabine as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma: Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial.J clin Oncol 2010; 28:7s (Suppl), A-4010
9. Oettle H, Pelzer U, Stieler J et al (2005) oxaliplatin/folic acid/5-fluorouracil (24h) (OFF) plus best supportiv care versus Best Supportive Care alone (BSC) in second-line therapy of gemcitabine-refractory advanceds pancreatic cancer (CONKO-003)
10. Pelzer U, Kubica K, Stieler J et al (2008)A randomized trail in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKo 003 study. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 26(15 Suppl):4508
11. Nawrocki ST, Carew JS, Pino MS et al (2005) Bortezomib sensitizes pancreatic cancer cells to endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis. Cancer Res 65(24):11658-11666
12. Lev-Ari S, Vexler A, Starr A et al (2007) Curcumin augments gemcitabine cytotoxic effects on pancreatic adenocarcinoma cell lines. Cnacer Invest 25(6):411-418
13. Dhillon N, Aggarwal BB, Newman RA et al (2008) Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. Clin Cancer Res 14(14):4491-4499

Korrespondenzadresse

Dr. med. Carsten Roll
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Klinikum Magdeburg gGmbH
Birkenallee 34, 39130 Magdeburg
Tel.: 0391 791 5601
e-mail: carsten.roll@klinikum-magdeburg.de

Multimodale und interdisziplinäre Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC)

Kerstin Schütte[1], Hans Lippert[2], Jens Ricke[3], Peter Malfertheiner[1]
1 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
2 Klinik für Allgemein-, Viszeral- u. Gefäßchirurgie
3 Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

Einleitung

Das hepatozelluläre Karzinom ist weltweit der häufigste lebereigene Tumor und stellt die dritthäufigste tumorbedingte Todesursache dar. Die Inzidenz ist steigend, zeigt weltweit jedoch große regionale Unterschiede. In West-Europa erkranken jährlich 1,7 Frauen und 6,2 Männer pro 100.000 Einwohner [1]. Dabei ist eine Vielzahl von Risikofaktoren heute bekannt. 70 - 90 % der Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom leiden an einer Leberzirrhose, jedoch kann der Tumor auch ohne Vorliegen einer Zirrhose entstehen. Die wichtigsten Risikofaktoren in Europa stellen die chronische Hepatitis C- und B-Virusinfektion sowie die alkoholinduzierte Leberzirrhose dar [2], jedoch müssen auch andere chronische Erkrankungen wie die Hämochromatose, die automimmune Hepatitis und mit zunehmender Bedeutung auch die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung als Risikofaktoren angesehen werden [3]. Neben Alkohol, der in Europa die wichtigste exogene Noxe darstellt, können auch Aflatoxine, Steroide und Anabolika zur Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms beitragen.
Für Patienten mit Leberzirrhose und/oder chronischer Virushepatitis werden daher halbjährliche sonographische Untersuchungen der Leber empfohlen, um ein HCC möglichst im Frühstadium zu erkennen.

Stadieneinteilung

Ist die Diagnose eines HCC gestellt, hängt die Auswahl der geeigneten Therapie von einer Vielzahl von Faktoren ab. Der klinische Zustand des Patienten und seine Komorbiditäten, vor allem aber tumorbezogene Faktoren wie Anzahl, Größe und Lage der Tumorherde, sowie die Leberfunktion spielen entscheidende Rollen.
Eine Hilfestellung bei der Auswahl der geeigneten Therapie unter Berücksichtigung dieser Faktoren gibt der Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging Algorithmus, der die aktuell vorliegenden Studienergebnisse evidenzbasiert zusammenfasst [4, 5]. Dieser empfiehlt für Patienten mit unifokalem HCC in einer Nicht-Zirrhose-Leber die Resektion. Bei Vorliegen einer portalen Hypertension wird für einzelne HCC bis zu einer Größe von 3 cm die Radiofrequenzablation als Verfahren mit ebenfalls kurativem Ansatz empfohlen. Für Patienten, die die Milan-Kriterien erfüllen, sollte die Aufnahme auf eine Lebertransplantationswarteliste erwogen werden. Patienten mit HCC im intermediären Stadium, d. h. mit zwar multifokaler Erkrankung aber in sehr gutem Allgemeinzustand (ECOG 0) und mit guter Leberfunktion sollten mit einer transarteriellen Chemotherapie als lokoregionärem Therapieverfahren mit palliativer Intention behandelt werden. Bei Vorliegen extrahepatischer Tumormanifestationen, eingeschränktem Allgemeinzustand (ECOG 1 oder 2) oder Pfortaderinfiltration befinden sich die Patienten in einem fortgeschrittenen Tumorstadium. Hier ist die systemische Therapie mit Sorafenib seit wenigen Jahren als therapeutischer Standard anzusehen. Patienten, bei denen eine Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium C vorliegt oder die sich in einem schlechten Allgemeinzustand befinden, sollten einer supportiven Therapie zugeführt werden.

Stadiengerechte Therapie

Die Einführung neuer lokoregionärer Therapieverfahren wie der interstitiellen Brachytherapie und der selektiven internen Radiotherapie (SIRT) sowie die Entwicklung weiterer systemischer Therapien haben das Spektrum der zur Verfügung stehenden therapeutischen Maßnahmen für Patienten mit HCC zusätzlich erweitert (Abbildung 1).

Im Rahmen der SIRT werden Yttrium 90-angereicherte Glas- oder Kunstharzmikrosphären über die A. hepatica intrahepatisch appliziert, so dass auch diffuse und multifokale Lebertumoren, die bislang häufig nur durch eine systemische Therapie behandelbar waren, lokal bestrahlt werden können [6]. Erste Studienergebnisse zeigen, dass diese Methode im Vergleich zur transarteriellen

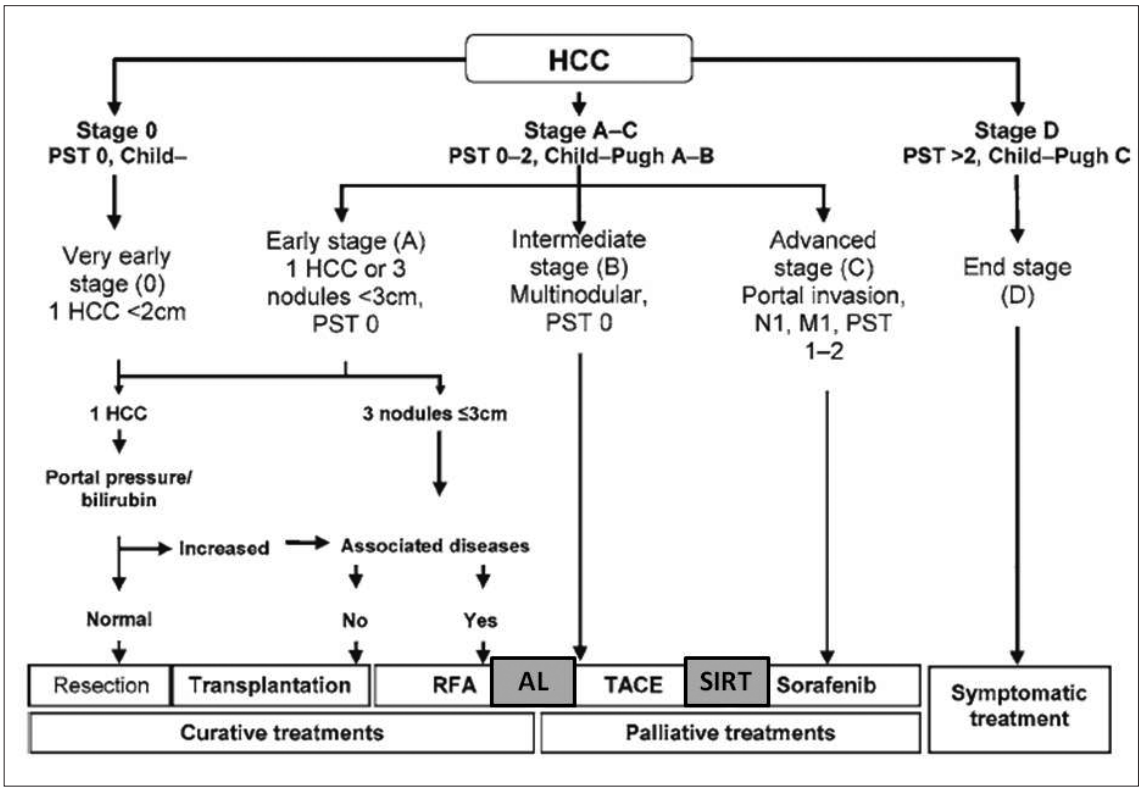


Abb.1: stadiengerechte Therapie des HCC – der BCLC-Alorithmus und neue therapeutische Möglichkeiten, modifiziert nach [13]

Chemoembolisation eine etwas geringere Toxizität bei längerer Zeit bis zur Tumorprogression für HCCs im intermediären Tumorstadium aufweist [7]. Eine prospektive klinische Studie, die die SIRT mit der TACE im Hinblick auf den Therapieerfolg untersucht, wird derzeit multizentrisch randomisiert durchgeführt.

Die CT- oder MRT-gestützte Brachytherapie ergänzt als weitere Behandlungsoption sinnvoll die bereits etablierten lokalen Therapiemodalitäten wie RFA und TACE. Sie erlaubt über perkutan eingebrachte Katheter die zielgenaue interstitielle Bestrahlung von Tumoren auch an schwierigen Lokalisationen wie in der Nachbarschaft der Gallenblase oder in der Nähe größerer Gefäße [8, 9] mit guten lokalen Behandlungsergebnissen.

Neue therapeutische Strategien

Mit dem Ziel der Therapieoptimierung durch Evaluation dieser neuen therapeutischen Möglichkeiten sowie Kombination aus systemischen mit lokoregionären Therapieverfahren wird derzeit eine Vielzahl klinischer Studien durchgeführt. Mit Spannung erwartet werden die Ergebnisse der STORM-Studie, die eine adjuvante systemische Therapie mit Sorafenib nach kurativer lokaler Therapie (Resektion oder Ablation) evaluiert hat. Erste klinische Daten für Patienten mit HCC im intermediären Tumorstadium zeigen, dass eine Kombination von TACE oder SIRT mit Sorafenib durchführbar ist [10–12]. Ob diese auch das Überleben der Patienten verlängern kann, ist noch nicht hinreichend untersucht.

Um einige dieser spannenden Fragen fundiert beantworten zu können, wurde von der Universitätsklinik Magdeburg mit den Professoren Jens Ricke und Peter Malfertheiner als verantwortlichen Studienleitern die SORAMIC-Studie ins Leben gerufen, die multizentrisch und multinational Patienten rekrutieren wird. Nach einer diagnostischen Studie, in deren Rahmen die Wertigkeit von MRT und CT zum Tumorstaging des HCC miteinander verglichen werden, werden Patienten mit bis zu 4 HCC mit Einzelgrößen bis 4 cm in einer kurativen Studie randomisiert und entweder mit einer Kombination aus RFA und Sorafenib oder RFA alleine therapiert. Primärer Studienendpunkt ist hier die Zeit bis zum Wiederauftreten des Tumors. Patienten mit einer höheren Tumorlast können in einem palliativen Studienanteil behandelt werden und hier ebenfalls randomisiert entweder mit Sorafenib allein oder einer Kombination aus Sorafenib und SIRT therapiert werden. Hier wird die Überlebenszeit der Patienten als primärer Studienendpunkt evaluiert. Die Studie hat Ende 2010 mit dem Einschluss von Patienten begonnen (Abbildung 2).

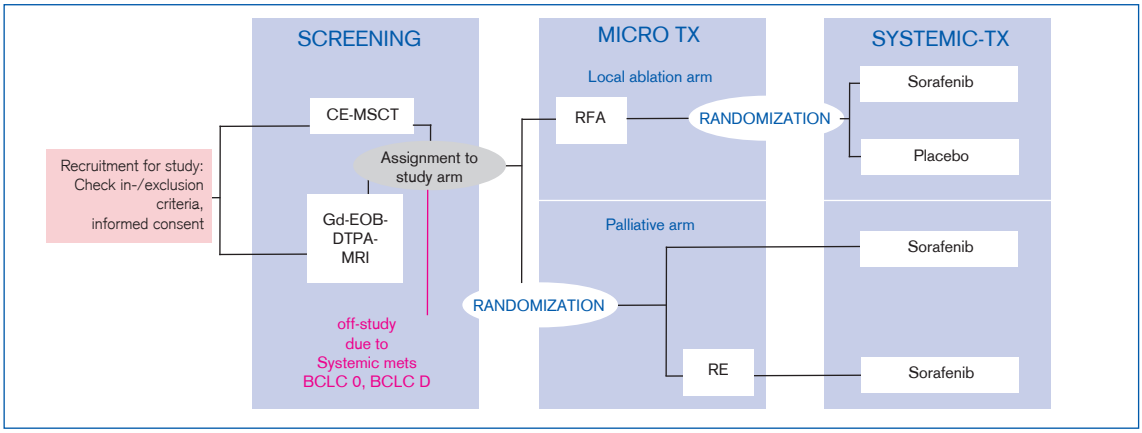


Abb.2: SORAMIC-Studie – Überblick über das Studiendesign

Ausblick

Die Therapie von Patienten mit HCC ist anspruchsvoll, da der überwiegende Anteil der Patienten nicht nur an einer Tumorerkrankung leidet sondern zusätzlich auch an einer chronischen Lebererkrankung, die per se bereits die Lebenserwartung der Patienten einschränkt. Die Behandlung von Patienten mit HCC sollte daher immer nicht nur auf die tumorgerichtete Therapie zentriert sein, sondern in ein patientenbezogenes Gesamtkonzept integriert sein. Dies erfordert eine multidisziplinäre Betreuung der betroffenen Patienten. Ob diese Behandlung in Zukunft auch immer öfter multimodal sein wird, werden die aktuellen Studien zeigen.

Literatur

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin; 55 (2): 74–108.
2. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular car cinoma. Lancet 2003; 362 (9399): 1907–1917.
3. Schütte K, Bornschein J, Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma - epidemiological trends and risk factors. Dig Dis 2009; 27 (2): 80–92.
4. Forner A, Reig ME, Lope CR de, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. Semin. Liver Dis 2010; 30 (1): 61–74.
5. Ferenci P, Fried M, Labrecque D et al. World Gastroenterology Organisation Guideline. Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective. J Gastrointestin Liver Dis 2010; 19 (3): 311–317.
6. Hilgard P, Müller S, Hamami M et al. Selektive interne Radiotherapie (Radioembolisation) und Strahlentherapie beim HCC--Stand und Perspektiven. Z Gastroenterol 2009; 47 (1): 37–54.
7. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2011; 140 (2): 497-507.e2.
8. Mohnike K, Wieners G, Pech M et al. Image-guided interstitial high-dose-rate brachytherapy in hepatocellular carcinoma. Dig Dis 2009; 27 (2): 170–174.
9. Mohnike K, Wieners G, Schwartz F et al. Computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy in hepatocellular carcinoma: safety, efficacy, and effect on survival. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 2010; 78 (1): 172–179.
10. Dufour J, Hoppe H, Heim MH et al. Continuous administration of sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: results of a phase I study. Oncologist 2010; 15 (11): 1198–1204.
11. Sinakos E, Dedes I, Papalavrentios L et al. Safety of transarterial chemoembolization plus sorafenib combination treatment in unresectable hepatocellular carcinoma. Scand. J. Gastroenterol 2010; 45 (4): 511–512.
12. Chow PK, Poon D, Win KM et al. Multicenter phase II study of SIR-sphere plus sorafenib as first-line treatment in patients with nonresectable hepatocellular carcinoma: The Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group Protocol 05 (AHCC05). Journal of Clinical Oncology, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2010; Vol 28 (No 15_suppl): 4072.
13. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011; 53 (3): 1020–1022.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Kerstin Schütte
Klinik für Gastroenterologie,
Hepatologie und Infektiologie
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg
Tel. 0391/6713000
e-mail: kerstin.schuette@med.ovgu.de

Uni-Klinik Magdeburg setzt neue Maßstäbe in der Krebsbekämpfung: Hohe Erwartungen an Therapie-Kombination

Im Januar 2011 wurde der erste Patient im Rahmen der SORAMIC*-Studie behandelt . Die Studie wird die Effektivität der Kombination des Bayer HealthCare Arzneimittels Sorafenib (Nexavar®) mit minimal-invasiven Therapien beim Hepatozellulären Karzinom (HCC) untersuchen. Darüber hinaus wird die Therapiesteuerung mit dem leberspezifischen MRT-Kontrastmittel Primovist® gegenüber der Standard-CT untersucht.

Zwei Kliniken der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg haben Ende 2010 die weltweit größte unabhängige klinische Studie zur Bekämpfung des Leberzellkarzinoms gestartet. Sie soll untersuchen, wie gut der Tyrosinkinase-Inhibitor Sorafenib in Verbindung mit direkt am Tumor ansetzenden Mikrotherapien gegen HCC wirkt. Die Leitung der SORAMIC-Studie obliegt Prof. Dr. Jens Ricke, Direktor der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin sowie Prof. Dr. Drs. h.c. Peter Malfertheiner, Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie. Der erste von 665 Leberkrebspatienten, die im Rahmen von SORAMIC verschiedene Therapie-Kombinationen erhalten sollen, wurde bereits Anfang Januar im Universitätsklinikum Magdeburg behandelt.

„Leberzellkrebs wird häufig erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt und lässt keine Lebertransplantation oder -operation zu“, erklärt Prof. Malfertheiner. Für Patienten mit diesem Krankheitsbild steht uns heute ein wirksames Medikament zur Verfügung, aber auch lokale Behandlungsmethoden haben sich als sehr wirksam erwiesen. Malfertheiner stellt fest: „Beides kommt in der Studie zur Anwendung. „Wir hatten in Vorläuferstudien Hinweise erhalten, dass wir durch die Kombination systemischer und lokaler bzw. regionaler Therapien bessere Erfolge im Kampf gegen den Krebs erzielen“, erläutert Prof. Ricke, „Nun möchten wir unsere Beobachtungen mit dieser groß angelegten Studie prüfen.“ Besonders bei Leberkrebs im mittleren und weit fortgeschrittenen Stadium müsse man nicht nur die Wirksamkeit der Therapien steigern, sondern auch die Feindiagnostik schärfen, so Ricke.
Zur Diagnose setzen die Ärzte daher kontrastmittelverstärkte Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) mithilfe des leberspezifischen MRT-Kontrastmittels GdEOB-DTPA (Primovist®) von Bayer Schering Pharma ein. So können die Patienten aufgrund von Anzahl und Größe der intrahepatischen Läsionen einem der beiden Therapiearme zugeordnet werden.
„Patienten im frühen Erkrankungsstadium erhalten in

Prof. Dr. med.
J. Ricke

Prof. Dr. med.
P. Malfertheiner

kurativer Intention eine Radiofrequenzablation (RFA) und anschließend Sorafenib als adjuvante Therapie oder ein Placebo“, beschreibt Prof. Ricke das weitere Vorgehen. Sorafenib ist bisher in der Adjuvanz des HCC nicht geprüft. Im weit fortgeschrittenen Stadium, palliative Situation, bekämen dagegen alle Patienten Sorafenib. Eine Teilgruppe erhält zudem die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT).

An der Multicenter-Studie an über 40 Zentren in ganz Europa, darunter 14 Kliniken in Deutschland, werden insgesamt 665 Patienten teilnehmen. Davon ca. 375 Patienten im fortgeschrittenen sowie 290 Patienten im frühen Krankheitsstadium. Die teilnehmenden Ärzte bieten ihren Patienten eine multimodale Therapie des Hepatozellulären Karzinoms an: Ziel ist es herauszufinden, in welchem Maße die Kombination aus mikrotherapeutischen Eingriffen wie RFA oder Radioembolisation (SIRT) mit Sorafenib die Prognose von Patienten im fortgeschritten Erkrankungsstadium verbessert und ob das leberspezifische Kontrastmittel Primovist® die Therapieentscheidung verbessert.
Die SORAMIC-Studie wird finanziell durch die Bayer Schering Pharma AG und die SIRTEX Medical Europe GmbH unterstützt. (Weitere Informationen unter www.soramic.de.)

*Evaluation of Sorafenib in combination with local micro-therapy guided by Gd-EOB-DTPA enhanced MRI in patients with inoperable hepatocellular carcinoma

Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use)

Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL)

(Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, letzte Änderung in Kraft getreten am: 07.05.2011)

Seit Jahren erfolgt bei der medikamentösen Behandlung der Patienten ein Off-Label-Use, je nach Fachgebiet in unterschiedlichem Umfang. Die Erstattungsfähigkeit derartig verordneter Arzneimittel durch die gesetzlichen Krankenversicherungen war immer wieder Gegenstand von Rechtsstreiten.
Unter diesem Aspekt hat das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung im Jahr 2002 die Errichtung der Expertengruppe "Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs" für Arzneiverordnungen angeordnet.

Eingerichtet sind aktuell Expertengruppen für die Fachbereiche:

- Onkologie
- Infektiologie mit Schwerpunkt HIV/AIDS
- Neurologie/Psychiatrie.
- Ophthalmologie

Sie werden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Begutachtung beauftragt.

In der aktuellen Anlage zur Arzneimittelrichtlinie ist im Fachbereich Onkologie **neu** aufgenommen und im Off-Label-Use als verordnungsfähig ausgewiesen die Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL).

Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzellleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)

Behandlungsziel:
palliative Therapie, Verlängerung der Überlebenszeit

Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation NHL (ohne supportive Therapie) zugelassen:

Vinca-Alkaloide: Vincristin, Vinblastin (2nd line)
Anthrazykline und Analoga: Adriamycin
(nur zur Therapie hochmaligner NHL),
Epirubicin, Mitoxantron
Podophyllotoxinderivate: Etoposid
(nur intermediär und hochmaligne NHL)
Folsäure-Analoga: Methotrexat
Stickstoff-Lost-Analoga: Cyclophosphamid,
Chlorambucil, Trofosfamid, Ifosfamid
Pyrimidin-Analoga: Cytarabin
Nitrosoharnstoff: Bendamustin
Cytotoxische Antibiotika: Bleomycin
(nur intermediär und hochmaligne NHL)
Glucocorticoide: Prednisolon, Prednison
Amidohydrolase: Asparaginase
(nur bei pädiatrischen NHL)
Anti-CD20-Antikörper: Rituximab,
Ibritumomab-Tiuxetan
Interferon: Interferon-alfa (nur follikuläres NHL)

Spezielle Patientengruppe:

Mit systemischer Chemotherapie vorbehandelte Patienten im Erwachsenenalter (> 18 Jahre) mit krankheitsbedingten Symptomen und/oder dem Nachweis der fortschreitenden Lymphomerkrankung

Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Patienten mit multiplem Myelom oder Haarzellleukämie sollten nicht behandelt werden. Es sind die in den Fachinformationen genannten Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten. In der Literatur konnten keine Angaben gefunden werden, dass darüber hinaus bei Patienten mit niedrig oder intermediär malignen NHL zusätzliche Einschränkungen bestehen.

Dosierung:

R-FCM-Regime (Forstpointner R. et al., 2004):
9 Fludarabin 25 mg/m^2 Körperoberfläche i.v., Tag 1-3
Cyclophosphamid 200 mg/m^2 Körperoberfläche i.v., Tag 1-3
Mitoxantron 8 mg/m^2 Körperoberfläche i.v., Tag 1*
Rituximab 375 mg/m^2 Körperoberfläche *
Zykluswiederbeginn Tag 29

*Bei Kombination von Rituximab und zytostatischer Chemotherapie wurde bei CLL-Patienten während des ersten Zyklus häufig ein - teilweise auch klinisch kritisches - Tumorlysesyndrom beobachtet. Deshalb wird auch bei Patienten mit anderen Formen des niedrig malignen NHL, insbesondere wenn Patienten eine hohe Tumormasse aufweisen, empfohlen, beim ersten Zyklus Rituximab am Tag 0 mindestens 24 Stunden vor Beginn der zytostatischen Chemotherapie zu verabreichen, um ein kritisches Tumorlysesyndrom rechtzeitig zu erkennen und nicht durch sofort anschließende Gabe zytostatischer Chemotherapie zu verstärken. Erst wenn beim vorherigen Zyklus keine Zeichen einer klinisch relevanten Tumorlyse erkennbar waren, kann das Intervall zwischen Rituximab und zytostatischer Chemotherapie verkürzt werden und Rituximab an Tag 1 verabreicht werden. Beim R-FCM-Regime wird bei Patienten mit hoher Tumormasse empfohlen, beim ersten Zyklus kein Mitoxantron zu verabreichen, sondern Mitoxantron erst zu verabreichen, wenn beim vorherigen Zyklus keine Zeichen einer klinisch relevanten Tumorlyse erkennbar waren.

Die in der Fachinformation enthaltenen Angaben zur Art der Applikation, Verdünnung, Dauer der Infusion, notwendigen Begleitmedikation, Sicherheitsmaßnahmen, Kontraindikationen usw. sind zu beachten.

Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen:

Bei FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron) wurden in einer Phase 3-Studie 4 Zyklen in 4-wöchentlichen Abständen als Rezidivtherapie verabreicht (Forstpointner R. et al., 2004). Bei gutem Ansprechen und längerer Remissionsdauer muss bei erneutem Lymphomprogress die Wiederholung der Behandlung mit Nutzen und Risiken der therapeutischen Alternativen abgewogen werden. In der Mehrzahl der Studien wurden nicht mehr als 6, in wenigen Studien auch 8 Zyklen Fludrarabin-haltiger Chemotherapie ununterbrochen in 4-wöchentlichen Abständen gegeben.

Aufgrund der starken immunsuppressiven Wirkung von Fludarabin, die durch Kombination mit anderen immunsuppressiv wirksamen Substanzen wie Cyclophosphamid oder Rituximab und durch den krankheitsimmanenten Immundefekt von Patienten mit NHL noch verstärkt wird, kann bei längerer ununterbrochener Gabe ein erhöhtes Risiko für vital bedrohliche Infektionen nicht ausgeschlossen werden.

Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Bei Progression der Lymphomerkrankung, fehlendem Ansprechen oder inakzeptabler Toxizität

Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
Bei Kombination von Fludarabin mit anderen immunsuppressiven und/oder hämatotoxischen Substanzen, wie Cyclophosphamid, Mitoxantron oder Rituximab ist mit einer Zunahme der Hämatotoxizität und der Immunsuppression zu rechnen.

Weitere Besonderheiten:

Fludarabin-haltige Therapieschemata sollten ausschließlich von Ärzten/Ärztinnen für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie angewandt werden.

Aufgrund der starken immunsuppressiven Wirkung von Fludarabin muss die frühzeitige Diagnose und Therapie von Infektionen gewährleistet werden. Zur Pneumocystisprophylaxe bei Therapie mit Purinanaloga wird die Gabe von Cotrimoxazol empfohlen, auch wenn dies in Studien nicht als Standard angegeben bzw. sogar ausdrücklich nicht vorgesehen war. Die Entwicklung einer Hämolyse muss rechtzeitig erkannt und Fludarabin ggf. abgesetzt werden.

Bei Lymphomprogress unter Therapie mit Fludarabin wird der Wechsel zu einem anderen Fludarabin- oder Purinanaloga-haltigem Therapieschema nicht empfohlen. So weit angegeben, wurden in den relevanten klinischen Studien zur Erprobung von Fludarabin Patienten, die bereits Fludarabin oder andere Purinanaloga erhalten hatten, ausgeschlossen. Wirksamkeit und Sicherheit eines weiteren Fludarabin- oder Purinanaloga-haltigen Therapieschemas nach Resistenz auf Fludarabin können deshalb nicht bewertet werden.

Kommentar:

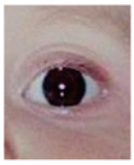
Das positive Votum der Expertengruppe und die Präzisierung des erstattungsfähigen „Off-Label-Use“ von Fludarabin bei niedrig malignen B-Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) schafft Sicherheit und Übersicht für alle in Praxis oder Klinik tätigen Kollegen.

Ausdrücklich wurde festgehalten, dass Fludarabin-haltige Therapieschemata nur von Ärzten/Ärztinnen für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie angewandt werden sollten.

Für die Onkologie werden weitere Standortbestimmungen der Expertengruppe zum „Off-Label-Use“ von Chemotherapeutika dringend benötigt.

Prof. Dr. med. Thomas Fischer
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg
Tel.: 0391/6713266

perspektiven durch
s
y
c
h
onkologie



5. Magdeburger
Psychoonkologisches Kolloquium
2. September 2011
14.00 Uhr bis 17.00 Uhr

Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Haus 18, Großer Konferenzraum
Leipziger Str, 44
39120 Magdeburg

Programm:

Psychoonkologische Themen in der Strahlentherapie

Wie zuverlässig ist die ärztliche Einschätzungder globalen toxizitäts-bedingten Belastung von Krebstherapien? Ein Vergleich mit klinikerbeurteilten und patientenbeurteilten Lebensqualitätsdaten

Vorstellen aktueller Projekte der AG Psychoonkologie

Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. H.-H. Flechtner
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin des Kindes- und Jugendalters
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Sprecher der AG Psychoonkologie im Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V

Dipl.-Psych. M. Köhler
Klinik für Hämatologie und Onkologie,
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

Anmeldung:

Geschäftsstelle des Tumorzentrums
Tel.: 0391/6715955
Fax: 0391/6715931
tumorzentum@med.ovgu.de

TUMORZENTRUM MAGDEBURG/SACHSEN-ANHALT E.V.

Prof. Dr. med. Martin Schostak – neuer Direktor der Universitätsklinik für Urologie und Kinderurologie

Prof. Dr. Martin Schostak, Jahrgang 1965, war bis zu seiner Berufung auf die W3-Professur für Urologie stellvertretender Klinikdirektor der Urologischen Klinik der Charité-Berlin. Der gebürtige Berliner begann 1984 nach Erlangen des Baccalauréat und des Abiturs am Französischen Gymnasium zunächst in Frankreich das Studium der Humanmedizin und schloss es dann 1992 mit Erhalt der Ärztlichen Approbation in seiner Heimatstadt an der Freien Universität Berlin ab. Nach einer chirurgischen Grundausbildung wechselte er 1994 in die Fachrichtung Urologie und war zunächst im St. Franziskus-Krankenhaus Berlin als Assistenzarzt tätig. Im Jahr seiner Promotion 1996 bewarb er sich erfolgreich als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Urologischen Klinik der Charité bei Prof. Dr. K. Miller. Dort schloss er zwei Jahre später seine Facharztausbildung ab. Im weiteren Verlauf erlangte er zahlreiche Zusatzbezeichnungen wie z. B. Medikamentöse Tumortherapie und Spezielle urologische Chirurgie. Im Jahr 2001 wurde er Oberarzt und bereits drei Jahre später leitender Oberarzt und schließlich stellvertretender Direktor der Klinik. 2007 wurde Prof. Schostak mit dem Thema „Neue Parameter in der molekularen Diagnostik des Prostatakarzinoms“ habilitiert. Die Beschäftigung mit der Uroonkologie blieb auch fortan größter Schwerpunkt seiner Forschungsarbeiten. Dazu gehörten beispielsweise die Entwicklung neuer molekularer Tumormarker im Labor und die Untersuchung klinisch-operativer Fragen, z. B. zur Minimierung des Blutverlustes bei der radikalen Prostatektomie. Auf diesen Arbeiten basierend wurde unter seiner Leitung eine internetbasierte Datenbank zur Qualitätssicherung etabliert, in der operative und nichtoperative Prostatakarzinomtherapien erfasst werden und an der sich mittlerweile 40 deutsche Kliniken mit insgesamt über 13.000 Patienten beteiligen. Außerhalb der Onkologie war die Nierentransplantation stets ein weiterer operativer und wissenschaftlicher Schwerpunkt.

Den größten Teil seiner beruflichen Laufbahn absolvierte Prof. Schostak in der Urologischen Klinik der Charité unter Prof. K. Miller und kann daher auf eine umfassende operative Ausbildung und Erfahrung verweisen. Dazu gehören sämtliche Standardverfahren der offenen, endoskopischen und laparoskopischen Urochirurgie. Ein besonderer Schwerpunkt liegt in der beckenboden- und potenzschonenden sowie in der minimal-invasiven Chirurgie sowie bei allen Formen der kontinenten Harnableitung für Männer und Frauen. Weitere besondere Schwerpunkte seines sehr großen operativen Spektrums sind die organerhaltende laparoskopische Chirurgie der Niere, des Harnleiters und der Harnblase. Onkologische Beratungen bei allen urologischen Tumoren und Zweitmeinungssprechstunden gehörten zu seinen besonderen, nichtoperativen Kerninhalten. So gründete er zusammen mit Strahlentherapeuten der Charité bereits 2001 die bundesweit erste interdisziplinäre Sprechstunde für Prostatakrebs. Daneben war er in der Charité als Oberarzt stets mitverantwortlich für andere Spezialsprechstunden (z. B. Spinabifida, Andrologie und Inkontinenz).

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Spezialisten aus unterschiedlichen Bereichen der Klinik, Wissenschaft und Industrie ist für den 45-jährigen Urologen eine unverzichtbare Komponente des Erfolges in Patientenversorgung und Wissenschaft. Mit diesem Konzept möchte er die Urologische Universitätsklinik Magdeburg zurück in eine führende Position bringen.

Bei seiner künftigen Tätigkeit an der Magdeburger Uniklinik möchte Prof. Schostak einerseits den onkologischen Schwerpunkt in der Patientenversorgung stärken und erweitern. Dazu gehört neben zahlreichen innovativen Operationstechniken auch die Einführung von neuen Verfahren wie z. B. dem hochintensiven, fokussierten Ultraschall (HIFU) gegen das Prostatakarzinom und die XPS-Greenlight-Lasertherapie gegen die gutartige Vergrößerung der Prostata. Er strebt andererseits eine zügige Zertifizierung des jetzt neu bestehenden Prostatakrebszentrums unter seiner Leitung an. In diesem Zusammenhang will er auch in Sachsen-Anhalt seine enge Kooperation mit Patientenselbsthilfegruppen fortsetzen, wie er es mit großem Engagement bereits an der Charité praktiziert hat.

Ansprechpartner im Tumorzentrum

Vorstand

Monika Antkowiak
Magdeburger Krebsliga e.V.
Tel.: 0391/6 71 73 94

Prof. Dr. med. Bernd Bonnekoh
Ltd. Oberarzt,
Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie,
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/6 71 52 53

Dr. med. Joachim Bischoff
Ltd. Oberarzt, Universitätsfrauenklinik
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/6 71 74 28

Dr. med. Henning Friebel
Ärztekammer Sachsen-Anhalt
Tel.: 0391/60 54 71 10

Peter Klas
AOK Sachsen-Anhalt
Fachbereichsleiter Krankenhausplanung und –verhandlung
Tel.: 0391/5 80 44 14

Dipl. Med. Gabriele Krötki
Oberärztin, Palliativstation, Klinik für Innere Medizin, Pfeiffersche Stiftungen
Tel.: 0391/8 50 51 71

Dr. med. Sigrid Olbricht
Oberärztin, Rehabilitationsklinik Bad Salzelmen
Tel.: 03928/71 86 09

Dipl.-Wirtsch. Veronika Rätzel
Kaufmännische Direktorin,
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Tel.: 0391/6 71 59 00

Prof. Dr. med. Karsten Ridwelski
Chefarzt, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Klinikum Magdeburg gGmbH
Tel.: 0391/7 91 42 00

Prof. Dr. med. Albert Roessner
Direktor des Institutes für Pathologie,
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/6 71 58 17

Dr. med. Renate Uhle
Praxis für Hämatologie und Internistische Onkologie
Tel.: 0391/5 61 65 68

Geschäftsführender Vorstand

Prof. Dr. med. Günther Gademann
(Vorsitzender)
Direktor der Universitätsklinik für Strahlentherapie,
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/ 6 71 57 91

Prof. Dr. med. Jörg Fahlke
Chefarzt, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie,
Johanniter-Krankenhaus Genthin-Stendal gGmbH
Tel.: 03931/66 11 01

Prof. Dr. med. Thomas Fischer
Direktor der Universitätsklinik für Hämatologie/ Onkologie,
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/ 6 71 32 66

Prof. Dr. med. Uwe Mittler
Tel.: 0391/ 6 62 98 22

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Johannes Bernarding
Direktor des Institutes für Biometrie und Medizinische Informatik,
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/6 71 35 35

Geschäftsstelle

Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel.: 0391/6 71 59 55

Geschäftsführerin: Dr. rer. nat. Beatrix Böhme
e-mail: tumorzentrum@med.ovgu.de
Homepage:http://www.med.uni-magdeburg.de/tzm/

Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.
Universitätsklinikum A.ö.R.
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg

http://www.med.uni-magdeburg.de/tzm/
e-mail: tumorzentrum@med.ovgu.de