

Post-ASCO 2010: Aktuelle Ergebnisse zum Magen- und Ösophaguskarzinom

Dr. med. Peter C. Thuss-Patience

Ösophaguskarzinom

Präoperative Radiochemotherapie nach bei kleineren Tumoren?

Berlin (23. Juni 2010) – Mariette et al. untersuchten in einer randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie an 195 Patienten, ob auch Patienten mit geringer oder mittlerer Tumorlast (T1, T2 und T3 ohne Lymphknotenbefall (N0)) von einer präoperativen Chemotherapie profitieren. Die eine Patientengruppe wurde nur operiert, die andere erhielt eine neoadjuvante Radiochemotherapie (5-Fluorouracil und Cisplatin). Der primäre Endpunkt der Untersuchung war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben sowie die postoperative Morbidität und Mortalität.

Es zeigte sich, dass die Patienten mit kleinen Tumoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens sowie weiterer Endpunkte nicht von der neoadjuvanten Therapie profitierten – im Gegenteil: hinsichtlich des sekundären Endpunktes „postoperative Mortalität“ zeichnete sich sogar ein Trend zu einer erhöhten Sterblichkeit ab (7,1% vs. 1,1%). Daher ist eine präoperative Radio-Chemotherapie bei Ösophaguskarzinomen in den frühen Stadien nicht indiziert.

Bei fortgeschritteneren Stadien ist eine präoperative Therapie jedoch weiterhin empfohlen. Die bislang größte Studie zur präoperativen Radiochemotherapie untersucht den Nutzen eines veränderten Therapieprotokolls für Patienten mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom.

Kann eine optimierte präoperative Radiochemotherapie das Outcome von Patienten im fortgeschrittenem Stadium verbessern?

Dieser Frage ging eine niederländische Studie (van der Gaast et al.) nach. In dieser Studie wurden 363 Patienten in fortgeschrittenen Stadien mit Lymphknotenbefall (T1/N1 - T2.-3, Nx) randomisiert. Die eine Patientengruppe wurde direkt operiert, die andere erhielt eine präoperative Radiochemotherapie mit wöchentlichem Carboplatin/Paclitaxel.

In dieser Studie profitierten die Patienten von der neoadjuvanten Therapie: Die Radiochemotherapie führt zur Verbesserung des Überlebens ohne Erhöhung der postoperativen Mortalität/Morbidität. Dieser Effekt war am ausgeprägtesten für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus, die daher unbedingt einer neoadjuvanten Behandlung zugeführt werden sollten. Die Kombination Carboplatin/Paclitaxel parallel zur Radiatio erwies sich als effektiv und gut verträglich.

Adenokarzinom Magen/ Ösophagus (D1) -Stages

Optimierung der präoperativen Chemotherapie

Eine große Metaanalyse (GebSKI et al., Lancet 2007) zeigte, dass Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus und GE-Übergang von einer präoperativen Radiochemotherapie und auch von einer präoperativen Chemotherapie profitieren. In dieser Metaanalyse waren die neusten Studien zur präoperativen Chemotherapie jedoch noch nicht enthalten. Ronellenfitch et al. stellten beim ASCO nun eine aktualisierte Metaanalyse vor, die den Überlebensvorteil durch die präoperative Chemotherapie für Adenokarzinome des distalen Ösophagus, GE-Übergangs und Magens untermauert.

Die derzeitige Standardtherapie beim Adenokarzinom des GE-Überganges und des Magens ist derzeit 3x ECF (= Epirubicin, Cisplatin, 5-FU) > Operation > 3x ECF. Ein derartiges Regime (Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin) erzielt pathologisch komplette Remissionsraten (keine lebenden Tumorzellen im OP-Präparat nachweisbar) in 5,9% der Fälle (Starling et al.).

Eine auf dem ASCO vorgestellte Phase II-Studie (Thuss-Patience et al.) der AIO (Arbeitsgemeinschaft Innere Onkologie) untersuchte, ob ein optimiertes perioperatives

Therapieschema (Docetaxel, Cisplatin, Capecitabin; DCX), die aus der palliativen Situation belegte Effektivitätssteigerung durch Docetaxel auch in die perioperative Situation übertragen kann. DCX erwies sich in dieser Studie als ein sehr effektives und auch sicheres Therapieregime mit einer pathologisch kompletten remissionsrate von 15,9% (>> siehe auch Poster der Studie anbei!).

Nun müssen Phase III-Studien folgen, die ein solches Regime mit der Standardtherapie vergleichen.

Wie bringt die Angiogenesehemmung in der Palliativtherapie?

In der Palliativtherapie des HER 2-positiven Adenokarzinoms des Magens und GE-Übergangs wird bereits erfolgreich der Antikörper Trastuzumab, ein monoklonaler Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor HER 2 eingesetzt.

Eine neue Studie untersuchte, ob auch der VEGF-Antikörper Bevacizumab, der die Angiogenese hemmt, einen Überlebensvorteil für diese Patientengruppe bringen könnte. Die AVAGAST-Studie (Kang et al), eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie, untersuchte den Effekt von Bevacizumab als Zusatztherapie zur Chemotherapie auf das Gesamtüberleben. 774 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Chemotherapie (Capecitabine + Cisplatin) + Bevacizumab oder Chemotherapie (Capecitabine + Cisplatin) + Placebo.

Das Ergebnis hinsichtlich des primären Endpunktes „Gesamtüberleben“ war jedoch ernüchternd. Es zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil für die zusätzliche Angiogenesehemmung, wohl aber zeichnete sich ein Benefit hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und der Gesamt-Ansprechrates ab. Auch schien die Subgruppe der nicht-asiatischen Patienten deutlicher von Bevacizumab zu profitieren. Eine Anwendung von Bevacizumab beim Magenkarzinom kann außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.

Literatur

- C. Mariette, J. F. Seitz, E. Maillard et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for localized esophageal cancer: Analysis of a randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 28:7s, 2010 (suppl; abstr 4005);
http://abstract.asco.org/AbstView_74_52216.html

- A. V. Gaast, P. van Hagen, M. Hulshof et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: Results from a multicenter randomized phase III study. *J Clin Oncol* 28:7s, 2010 (suppl; abstr 4004);
http://abstract.asco.org/AbstView_74_48745.html

- V. GebSKI, B. Burmeister, B Mark Smithers et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 226-34.

- U. Ronellenfitsch, M. Schwarzbach, R. Hofheinz et al. Meta-analysis of preoperative chemotherapy (CTX) versus primary surgery for locoregionally advanced adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus (GE adenocarcinoma). *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4022);
http://abstract.asco.org/AbstView_74_48674.html

- N. Starling, A. Okines, D. Cunningham et al. A phase II trial of preoperative chemotherapy with epirubicin, cisplatin and capecitabine for patients with localised gastro-oesophageal junctional adenocarcinoma. *British Journal of Cancer* (2009) 100, 1725 - 1730.

- P. C. Thuss-Patience, M. Kneba, R. Hofheinz et al. Docetaxel, cisplatin, and capecitabine (DCX) as perioperative chemotherapy in gastroesophageal adenocarcinoma: A phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *J Clin Oncol* 28:7s, 2010 (suppl; abstr 4116);
http://abstract.asco.org/AbstView_74_44225.html

- Y. Kang, A. Ohtsu, E. Van Cutsem et al. AVAGAST: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol* 28:7s, 2010 (suppl; abstr LBA4007);
http://abstract.asco.org/AbstView_74_52720.html

Quelle: Post-ASO Pressegespräch, 23.06.2010 in Berlin (Albersconcept) (tB).