

**Aus dem
CharitéCentrum 14 Tumormedizin
Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Tumorimmunologie
Campus Virchow-Klinikum
Direktor: Professor Dr. med. Bernd Dörken**

Habilitationsschrift

Optimierung der Chemotherapie des Magenkarzinoms

**Zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Innere Medizin**

**Vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité Universitätsmedizin Berlin**

**Dr. med. Peter Thuß
Geboren am 4. März 1965 in Siegen**

Eingereicht im Juli 2013

Dekanin: Frau Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Michael Stahl
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Wilfried Budach

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungen	3
1. Einleitung	4
Grundlagen zum Magenkarzinom	4
Epidemiologie:.....	4
Prognose:	5
Einteilung:.....	5
Chemotherapie des metastasierten Magenkarzinoms	6
Erstlinientherapie:.....	6
Zielgerichtete Therapien:.....	9
Zeitlinien-Therapie:.....	11
Perioperative Chemotherapie :.....	12
Fragestellung	15
2. Originalarbeiten	16
Docetaxel und Fluorouracil als kontinuierliche Infusion versus Epirubicin, Cisplatin und Fluorouracil bei fortgeschrittenem Adenokarzinomen des Magens:	17
Docetaxel und Capecitabin beim fortgeschrittenen Magenkarzinom:	26
Überlebensvorteil durch Irinotecan im Vergleich zu Best Supportive Care als Second-line-Chemotherapie beim Magenkarzinom	35
Intraarterielle Chemotherapie über die Arteria hepatica gegen Lebermetastasen von Magenkarzinomen:	46
Perioperative Chemotherapie mit Docetaxel, Cisplatin und Capecitabin (DCX) bei gastroösophagealen Adenokarzinomen:	54
Zusammenfassung der Ergebnisse	63
3. Diskussion und Ausblick	66
4. Zusammenfassung	71
5. Literatur	72
Danksagung	82
Erklärung	83

Abkürzungen

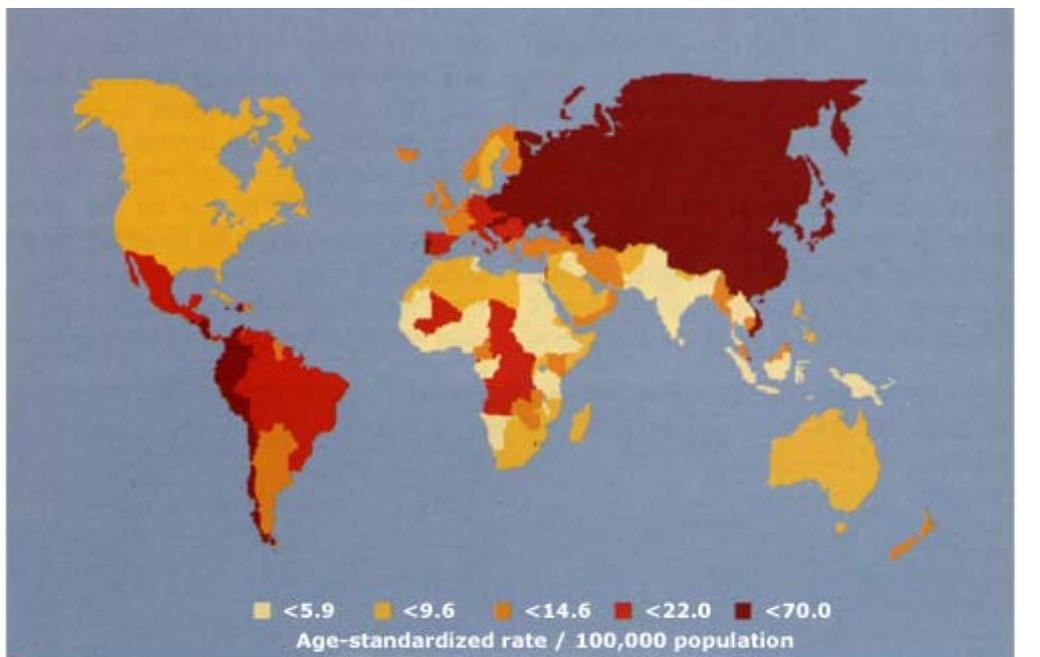
5-FU	5-Fluorouracil
CF	Cisplatin, 5-FU
CI	Konfidenzintervall
CTC	Common Toxicity Criteria
DF	Docetaxel, Cisplatin
ECF	Epirubicin, Cisplatin, 5-FU
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HR	Hazard Ratio
pCR	pathologisch komplette Remission

1. Einleitung

Grundlagen zum Magenkarzinom

Epidemiologie:

Das Magenkarzinom ist der vierthäufigste Krebstyp weltweit und der zweithäufigste Grund für einen krebsbedingten Tod (Ferlay et al., 2010). Das Magenkarzinom war verantwortlich für fast 10 % der krebsbedingten Todesfälle (738000). Allerdings variieren die Inzidenz und Mortalität dieser Erkrankung weltweit stark (Abbildung 1).



Stewart, B, Keihues, P. World Cancer Report, International Agency for Research on Cancer Press, Lyon France 2003. p. 194.

Abbildung 1: Inzidenz des Magenkarzinoms weltweit (Quelle: Stewart, B, Keihues P., World cancer Report, International Agency for Research on cancer Press, Lyon, France, 2003, p.194)

Seit mehr als 30 Jahren ist in Deutschland wie auch in anderen Industrienationen ein stetiger Rückgang der Erkrankungs- und Sterberate an Magenkarzinomen zu beobachten. Die altersstandardisierten Inzidenzen und Mortalitätsraten in Deutschland nahmen zwischen 1980 und 2006 um 20 – 50 %, die jährliche Zahl der Sterbe- und Erkrankungsfälle sogar zwischen 45 und 65 % ab (Quelle: Krebs in Deutschland, Robert-Koch-Institut 2010). Im Jahr 2008 sind in Deutschland 9210 Männer und 6660 Frauen neu an Magenkarzinom erkrankt. Davon sind 5929 Männer und 4881 Frauen an Magenkarzinom verstorben. Für das Jahr

2012 wurden 17300 Neuerkrankungen an Magenkarzinom durch das Robert-Koch-Institut prognostiziert (Quelle: Robert-Koch-Institut Krebs in Deutschland 2012). Eine Besonderheit stellen die Karzinome des gastroösophagealen Übergangs dar. Ihre Inzidenz nimmt weltweit zu (Bollschweiler et al., 2009).

Das mittlere Erkrankungsalter bei Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs liegt bei 63 Jahren, beim Magenkarzinom bei 66 Jahren. Das Geschlechterverhältnis ist beim Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs zwischen Männern und Frauen 11 : 1, beim Magenkarzinom 2,5 : 1 (Bollschweiler et al., 2009).

Prognose:

Die relativen Fünfjahresüberlebensraten von Patienten, die an einem Magenkarzinom erkrankt sind, haben sich in den letzten Jahren verbessert. Sie liegen in Deutschland mit Werten um 30 % jedoch weiterhin sehr ungünstig (Krebs in Deutschland, Robert-Koch-Institut 2012). Weniger als 30 % der Patienten zeigen bei Diagnosestellung eine noch kurativ operable Erkrankung. Von diesen 30 % können nur ca. 1/3 definitiv geheilt werden. Durch multimodale perioperative Therapiestrategien versucht man, die Heilungsrate zu verbessern. Dennoch ist bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten die Therapie palliativ (Parkin et al. 1999).

Einteilung:

Histologisch werden die Adenokarzinome des Magens und gastroösophagealen Übergangs nach der WHO in einen papillären, tubulären, muzinösen Typ und in Siegelringkarzinome unterteilt. Seltene Untergruppen sind adenosquamöse Karzinome, Plattenepithelkarzinome des Magens, undifferenzierte oder unklassifizierbare Karzinome (WHO, 2000)

Lauren unterteilt die Magenkarzinome histologisch in einen intestinalen Typ, welcher sich durch eine abgrenzbare Tumormasse mit einer Drüsenstruktur und eine expansive Ausbreitung im geschlossenen Zellverband charakterisieren lässt sowie in einen diffusen Typ, der durch diffus infiltratives Wachstum ohne eine Drüsenstruktur diagnostiziert wird. Daneben gibt es einen Mischtyp, bei dem jedoch biologisch die diffus wachsende Komponente das klinische Bild bestimmt (Lauren, 1965).

Die Lokalisation des Primärtumors im gastroösophagealen Übergang scheint prognostisch ungünstiger zu sein als eine Lokalisation im Magenkorpus (Kattan JCO 2004). Ebenso hat ein diffuser Typ nach Lauren eine ungünstigere Prognose als ein intestinaler Typ.

Siegelringkarzinome sind per Definition als diffuse Karzinome zu klassifizieren (Lauren 1965).

Chemotherapie des metastasierten Magenkarzinoms

Erstlinientherapie:

Bei dem überwiegenden Anteil der Patienten mit Magenkarzinom wird die Erkrankung erst in einem Stadium diagnostiziert, in dem eine kurative Option nicht mehr in Frage kommt (Parkin, et al., 1999). Solchen Patienten sollte man eine palliative Chemotherapie mit dem Ziel anbieten, das Leben zu verlängern und tumorbedingte Symptome aufzuschieben oder zu verbessern. 4 randomisierte Studien zeigen, dass eine palliative First-line-Chemotherapie das Überleben verlängert und die Lebensqualität für längere Zeit erhält (Murad et al., 1993; Pyrhönen et al., 1995; Scheidhauer et al., 1995; Glimelius et al., 1997). Eine Metaanalyse dieser Studien ergab, dass die Überlebensverlängerung durch Chemotherapie in der Erstlinie ca. 6 Monate beträgt (Wagner et al., 2006). Aktuell gelten Kombinationsregime aus Cisplatin und einem Fluoropyrimidin mit oder ohne Epirubicin als Referenzregime (Webb et al., 1997; Lutz et al., 2007).

In einer randomisierten Phase-III-Studie zeigte ein Regime aus Epirubicin, Cisplatin und 5-FU (ECF) im Vergleich zu einem historischen Referenzarm mit 5-FU, Doxorubicin und Methotrexat (FAMTX) eine überlegene Ansprechrate und ein signifikant verlängertes Überleben (medianes Überleben 8,9 versus 5,7 Monate) (Webb et al., 1997). Die Ansprechrate und das mediane Überleben des ECF-Protokolls konnten in einer zweiten randomisierten Phase-III-Studie an 580 Patienten reproduziert werden (Ross et al., 2002). Deshalb gilt ECF als eines der am besten untersuchten Regime für das metastasierte Magenkarzinom.

In der Hoffnung, die Effektivität und Tolerabilität dieses Regimes zu verbessern, wurden neue Zytostatika wie Irinotecan (Ajani et al., 2002; Pozzo et al., 2004; Köhne, ..., Thuss-Patience et al., 2003), Oxaliplatin (Al-Batran et al., 2004; Louvet et al., 2002) und Docetaxel (Taguchi et al., 1998; Mavroudis et al., 2000; Sulkes et al., 1994; Einzig et al., 1996) in Kombinationen integriert. Diese Medikamente wurden in Phase-II- und Phase-III-Studien untersucht.

Docetaxel zeigt als Monosubstanz bei zuvor unbehandelten Patienten mit Magenkarzinom vielversprechende Aktivität. Ansprechraten von 18 – 24 % sind veröffentlicht (Taguchi et al.,

1998; Mavroudis et al., 2000; Sulkes et al., 1994; Einzig et al., 1996). Die Kombination Docetaxel, Cisplatin und 5-FU (DCF) wurde daher mit Cisplatin und 5-FU in einer randomisierten Phase-III-Studie verglichen. 445 Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom wurden zwischen DCF und 5-FU, Cisplatin randomisiert (van Cutsem et al., 2006). Es zeigte sich ein signifikant verbessertes Ansprechen von 25 auf 37 % ($p = 0,01$) und ein signifikant verbessertes Überleben (im Median von 8,6 auf 9,2 Monate ($p = 0,02$)) (Abbildung 2). Diese 3er-Kombination aus Docetaxel, Cisplatin und 5-FU zeigte allerdings eine erhebliche Toxizität mit Common-Toxicity-Criteria (CTC)-Grad III/IV-Diarrhöen von 19 % und einer Rate an Grad III/IV neutropenem Fieber von 29 % der Patienten.

Platzhalter wegen copyright

Abbildung 1B von Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. 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.* 2006;24:4991-4997.

<http://jco.ascopubs.org/content/24/31/4991.full.pdf>

doi: 10.1200/JCO.2006.06.8429 *JCO November 1, 2006 vol. 24 no. 31 4991-4997*

Abbildung 2:

Randomisierte Phase III Studie: Gesamtüberleben einer Chemotherapie mit Docetaxel, Cisplatin und 5-FU im Vergleich zu Cisplatin und 5-FU nach van Cutsem et al., 2006) ©2006 Journal of Clinical Oncology, American Society of Clinical Oncology.

Obwohl Cisplatin oft in Kombinationsprotokollen benutzt wird, ist der Beitrag zur Effektivität des Regimes eine offene Frage. Cisplatin trägt wesentlich zur Toxizität eines Regimes bei und benötigt eine intensive intravenöse Hydratation (Webb et al., 1997). Aufgrund von Ototoxizität und Nephrotoxizität ist Cisplatin bei vielen Patienten mit Vorschädigungen in diesen Organen nicht sinnvoll. 5-FU demgegenüber ist eine der effektivsten

Monosubstanzen für Magenkarzinom (Moynihan et al., 1988; Cocconi et al., 1982). Aus diesem Grunde betrachtete meine Arbeitsgruppe es als sinnvoll, eine 2er-Kombination mit Docetaxel und 5-FU zu untersuchen, mit dem Ziel, im palliativen Therapiesetting die Effektivität im Vergleich zum Referenzarm ECF zu erhalten, jedoch die Toxizität, wie sie im DCF-Regime beobachtet wurde, zu verbessern. In einer randomisierten Phase-II-Studie, die ich im Rahmen dieser Habilitationsschrift vorstelle, haben wir diese Frage untersucht (Thuss-Patience et al., 2005). 90 Patienten wurden randomisiert zwischen ECF und DF (Docetaxel, 5-FU). Die Ansprechrate lag im DF-Arm mit 37,8 % in einer ähnlichen Höhe wie im ECF-Arm mit 35,6 %. Auch das mediane Überleben und das progressionsfreie Überleben waren ähnlich. Die Studie zeigte, dass die 2er-Kombination aus Docetaxel und 5-FU eine ähnliche Effektivität wie die Kombination mit Epirubicin, Cisplatin und 5-FU aufweist, wobei auf Cisplatin verzichtet werden konnte.

Zur Optimierung des ECF-Regimes untersuchten andere Arbeitsgruppen, ob Cisplatin durch Oxaliplatin ersetzt werden kann und 5-FU durch Capecitabin. Diesen Untersuchungen lag ebenfalls das Ziel zugrunde, die Therapie tolerabler und patientenfreundlicher zu gestalten. In einer großen randomisierten Phase-III-Studie (REAL 2 Studie; Cunningham et al., 2008) wurde an 1002 Patienten im 2 : 2 Factorial Design untersucht, ob Cisplatin mit Oxaliplatin und 5-FU durch Capecitabin austauschbar sind und dabei die Effektivität erhalten bleibt (Cunningham et al. 2008). Capecitabin ist ein orales 5-FU Prodrug, welches im Körper in 5-FU umgewandelt wird. Endpunkt der Studie war eine Nichtunterlegenheit, welche hochsignifikant bewiesen werden konnte. Diese Ergebnisse wurden durch weitere Studien bestätigt (Kang et al., 2009, Al-Batran et al., 2008). Durch diese Medikamente gelang es, die ECF-Chemotherapie patientenfreundlicher und nebenwirkungsärmer zu gestalten.

Ein konsequenter Schritt in der Weiterentwicklung des in meiner Arbeitsgruppe entwickelten Regimes mit Docetaxel und 5-FU (Thuss-Patience et al., 2005, siehe oben) war demnach der Ersatz des infusionalen 5-FU durch das orale Capecitabin. Ein Ersatz des infusionalen 5-FU durch orales Capecitabin könnte die palliative Therapie noch patientenfreundlicher gestalten. Ziel der Untersuchung, die ich im Rahmen dieser Habilitationsschrift vorstelle, war es, herauszufinden, ob eine 2er-Kombination mit Docetaxel und Capecitabin bei Patienten mit palliativer Therapieintention in der Erstlinientherapie verträglich und wirksam ist. Eine Phase-II-Studie wurde von unserer Arbeitsgruppe initiiert, bei der Docetaxel mit 75 mg/m² zusammen mit Capecitabin 1000 mg/m² 2 x täglich, Tag 1 – 14 (Wiederholung alle 3 Wochen) untersucht wurde. Bei sich abzeichnender guter Wirksamkeit, jedoch häufig notwendiger Dosisreduktionen, wurde in einem Amendment der Studie für eine 2. Kohorte von Patienten eine niedrigere Anfangsdosis von Docetaxel und Capecitabin festgesetzt

(Docetaxel 60 mg/m², Capecitabin 800 mg/m² 2 x täglich). Ziel dieser 2. Patientenkohorte war es, zu untersuchen, ob in einer palliativen Therapiesituation eventuell eine mildere Anfangsdosis ausreicht, um einen ähnlichen Therapieeffekt zu erreichen (Thuss-Patience, et al., 2011). An 2 Kohorten mit insgesamt 91 Patienten zeigte sich, dass eine 2er-Kombination aus Docetaxel, Capecitabin (75 / 2000 mg/m²) ein gut durchführbares, sehr effektives Regime für Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom darstellt. Es zeigte sich, dass eine Therapiestrategie, bei der man mit einer vollen Dosis der Therapie beginnt und diese, falls nötig, reduziert, effektiver zu sein scheint als ein vorsichtiger Therapiebeginn mit niedrigeren Chemotherapiedosen.

Verschiedene andere Phase-II-Studien haben die 2er-Kombination Docetaxel und Capecitabin in der First-line-Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom untersucht. Keine andere Studie jedoch hat den Effekt verschiedener Chemotherapiedosen evaluiert (Park et al., 2004; Chun et al., 2005; Kim et al., 2005; Giordano et al., 2006; Oditura et al., 2006; Tebbutt et al., 2010).

Verschiedene Arbeitsgruppen versuchten, auch eine Docetaxel-haltige 3er-Kombination verträglicher zu gestalten. In einer Phase-II-Studie an 60 Patienten konnte die Kombination Docetaxel, Cisplatin und 5-FU bei guter Verträglichkeit eine Remissionsrate um 47 % erzielen (Lorenzen et al., 2007). Ein ebenfalls im Phase-II-Setting gut untersuchtes und hochwirksames Regime ist das FLOT-Regime, bestehend aus Docetaxel, Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure in 14-tägiger Applikation (Al-Batran et al., 2008). Eine randomisierte Phase-II-Studie dieses Regimes mit und ohne Docetaxel konnte eine Machbarkeit und hohe Wirksamkeit auch bei älteren Patienten zeigen (Al-Batran et al., 2010).

Zielgerichtete Therapien:

Zur weiteren Optimierung der Chemotherapie des Magenkarzinoms wurden von verschiedenen Gruppen zielgerichtete Therapieansätze untersucht.

Die EGF-Rezeptorantikörper Cetuximab und Panitumumab wurden in Kombination mit Chemotherapie in der palliativen (EXPAND-Studie) und perioperativen Therapie (Real-III-Studie) untersucht und zeigten jedoch bislang keine positiven Ergebnisse (Waddell et al., 2012, Lordick et al., 2012). Derzeit laufen weitere Studien zur perioperativen Therapie und zur Kombination mit Strahlentherapie, an denen unsere Arbeitsgruppe beteiligt ist ((NEOPECX-Studie, EudraCT-Nr.: 2008-007798-18; SAKK-Studie 75/08, EudraCT-Nr.: 2009-016584-10).

Die erste positive Studie bezüglich einer zielgerichteten Therapie gegen das Magenkarzinom konnte durch Hemmung des HER2-Rezeptors mittels Trastuzumab erreicht werden. Bei 22% der Patienten mit Magenkarzinom zeigt sich eine Überexpression des HER 2 Rezeptors. Trastuzumab hemmt diesen Rezeptor und führt unter anderem durch Stimulierung Antikörper abhängiger zellulärer Zytotoxizität zum Tod der Tumorzellen (Bang et al., 2010). Trastuzumab konnte zusammen mit einer Cisplatin, Fluoropyrimidin basierten Chemotherapie das Überleben der Patienten mit HER2 über exprimierenden Tumoren signifikant verlängern. Es zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens von 11,1 auf 13,8 Monate (Bang et al., 2010).

Verschiedene Studienkonzepte versuchen, durch Hemmung der Neoangiogenese die Magenkarzinome sinnvoll zu beeinflussen. Eine randomisierte Phase-III-Studie (AVAGAST-Studie) kombinierte den VEGF-Antikörper Bevacizumab mit Cisplatin und Capecitabin (Ohtsu et al 2011). Die Zeit bis zur Progression und die Ansprechrate konnte signifikant verbessert werden (siehe Abbildung 3) Insgesamt zeigte sich keine signifikante Überlebensverlängerung der gesamten Studienpopulation. Der Effekt bei der Subgruppe der amerikanischen und europäischen Patienten war jedoch günstiger als bei Asiaten.

Platzhalter wegen copyright

Abbildung 2B aus Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, Lim HY, Yamada Y, Wu J, Langer B, Starnawski M, Kang YK. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol. 2011 Oct 20;29(30):3968-76. Epub 2011 Aug 15.

<http://jco.ascopubs.org/content/early/2011/08/09/JCO.2011.36.2236.full.pdf>

doi: 10.1200/JCO.2011.36.2236

Abbildung 3:

Phase III Studie, Cisplatin, Capecitabin + Bevacizumab versus Cisplatin, Capecitabin; Kaplan Meier Kurve zum Progressionsfreien Überleben. HR = Hazard Ratio, aus Ohtsu et al., 2011; ©2011 Journal of Clinical Oncology, American Society of Clinical Oncology.

Im Januar 2013 wurde in San Franzisko eine Studie mit Ramucirumab, ein VEGF-Rezeptorantikörper präsentiert, die positive Ergebnisse zeigte (REGARD-Studie) (Fuchs et al. 2013). Auch unsere Arbeitsgruppe hat eine eigene Studie initiiert, bei der der orale antiangiogenetisch wirkende Tyrosinkinasehemmer Pazopanib zusammen mit Chemotherapie untersucht wird (AIO-STO-0510 EudraCT-Nr.: 2010-024379-15, Studienleitung Dr. Peter Thuss-Patience) (Breithaupt, ...,Thuss-Patience, 2012).

Zeitlinien-Therapie:

Viele kleine Phase-II-Studien mit unterschiedlichen Chemotherapeutika weisen auf eine Effektivität einer Second-line-Chemotherapie beim Magenkarzinom hin (Breithaupt, Thuss-Patience 2010). Dennoch sind die Einschätzungen bezüglich des Nutzens für den Patienten recht unterschiedlich. So variiert der Einsatz einer Second-line-Chemotherapie zwischen 14 % in Großbritannien, 42 % in Europa und den USA und 75 % in Asien (Cunningham et al. 2008, van Cutsem et al. 2009, Koizumi et al. 2008). Der Nutzen einer Second-line-Therapie bezüglich einer Verlängerung des Überlebens im Vergleich zu Best Supportive Care war lange Zeit nicht untersucht. Daher stellte sich unsere Arbeitsgruppe in einer Phase III Studie, die ich im Rahmen dieser Habilitation vorstelle, die Frage, ob eine Second-line-Chemotherapie das Überleben von Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom verlängern kann. Wir führten in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) eine randomisierte Phase-III-Studie mit Irinotecan im Vergleich zu Best Supportive Care durch. Obwohl diese Studie nach 40 eingebrachten Patienten aufgrund schlechter Rekrutierung vorzeitig beendet werden musste, zeigte sich ein signifikanter Überlebensunterschied zugunsten der Behandlung mit Irinotecan (Thuss-Patience et al., 2011). Unsere Arbeiten zur Second-line-Chemotherapie des Magenkarzinoms beeinflussten die nationalen S3-Leitlinien zum Magenkarzinom (Möhler,, Thuss-Patience... et al., 2011). Dieser ersten randomisierten Phase-III-Studie zur Second-line-Therapie beim Magenkarzinom folgte eine koreanische Arbeit (Kang et al., 2012) und kürzlich eine präsentierte englische Arbeit (bislang nur als Abstract veröffentlicht), die den Nutzen einer Second-line-Therapie bestätigten (Ford et al., 2013).

Auch nach einer Second-line-Chemotherapie sind viele Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom in einem noch so guten Allgemeinzustand, dass sie eine weitere Antitumorgerichtete Therapie wünschen und eine weitere Behandlung auch medizinisch sinnvoll erscheint. Bei Patienten mit isolierten Lebermetastasen wurde die Sicherheit und Machbarkeit einer isolierten intraarteriellen Chemotherapie über die Leberarterie beim

kolorektalen Karzinom gezeigt (Kemeny et al., 2006a, Kemeny et al., 2006b). Lebermetastasen erhalten ihre Blutversorgung nämlich hauptsächlich über die Leberarterie, wohingegen die portale Zirkulation für die Blutversorgung des normalen Lebergewebes ausreicht (Breedis, 1954). Aus diesem Grund stellte sich unsere Arbeitsgruppe die Frage, ob eine isolierte Chemotherapie über einen intraarteriell in der Leberarterie liegenden Port bei Patienten mit überwiegend hepatischer Metastasierung eines Magenkarzinoms machbar erscheint. Eine Pilotstudie, die ich im Rahmen dieser Habilitationsschrift vorstelle, wurde diesbezüglich von unserer Arbeitsgruppe durchgeführt. Die Analyse konnte die Machbarkeit belegen. Der klinische Nutzen war bei guter Verträglichkeit jedoch gering.

Perioperative Chemotherapie :

Bei fortgeschrittenen Tumoren ab dem Tumorstadium T3 oder positivem Lymphknotenbefall stellt eine perioperative Chemotherapie in Europa einen Therapiestandard dar (Möhler,, Thuss-Patience... et al., 2011; Thuss-Patience et al., 2013). 2 große randomisierte Phase-III-Studien konnten belegen, dass durch eine Cisplatin, 5-FU basierte Chemotherapie vor und nach der Operation das Fünfjahresüberleben um 13 bzw. 14 % verbessert werden kann (Cunningham et al., 2006; Ychou et al., JCO 2011). In der MAGIC-Studie (Cunningham et al., 2006) wurden 503 Patienten mit Adenokarzinom des distalen Ösophagus, des gastroösophagealen Übergangs oder des Magens zwischen alleiniger Operation und einer perioperativen Behandlung mit Epirubicin, Cisplatin und 5-FU (ECF) randomisiert. Das Fünfjahresüberleben betrug 23 % mit alleiniger Operation und 36 % mit perioperativer Chemotherapie (Abbildung 4).

Platzhalter wegen copyright

Abbildung 1B aus Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006 Jul 6;355(1):11-20.

<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa055531>

DOI: 10.1056/NEJMoa055531

Abbildung 4:

Phase III Studie zur perioperativen Therapie mit Epirubicin, Cisplatin, 5-FU versus alleinige Operation. Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben. Aus Cunningham et al., NewEngland Journal of Medicine, 2006; ©2006NewEngland Journal of Medicine

Diese Ergebnisse wurden von einer französischen Studie an 224 Adenokarzinomen des distalen Ösophagus, gastroösophagealen Übergangs und Magens bestätigt (Ychou et al., 2011). Auch hier zeigte sich ein 14%-iger Vorteil im Fünfjahresüberleben durch eine perioperative Chemotherapie mit Cisplatin, 5-FU im Vergleich zu einer alleinigen Operation.

Nachdem, wie für die Therapie metastasierter Erkrankungen oben beschrieben, gezeigt worden ist, dass Taxane die Wirksamkeit einer palliativen Chemotherapie verbessern können (van Cutsem et al., 2006) und unsere Arbeitsgruppe selber zeigen konnte, dass Docetaxel zusammen mit 5-FU eine gut machbare Therapie im palliativen Setting darstellt, die ähnliche Wirksamkeit zu haben scheint wie der untersuchte Standard mit ECF (Thuss-Patience et al., 2005) und dass weiterhin Docetaxel mit dem oralen Fluoropyrimidin Capecitabin sehr wirksam und gut machbar kombiniert werden kann (Thuss-Patience et al., 2011), war der folgerichtige Schritt, eine Taxan-haltige Chemotherapie in der perioperativen Therapie zu untersuchen. Im Rahmen einer Phase II Studie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die ich hier in dieser Habilitationsschrift vorstelle, wurde dieser Fragestellung nachgegangen. Da man im kurativen Therapiesetting eine maximale Effektivität erreichen möchte, wurde eine 3er-Kombination aus Docetaxel, Cisplatin und

Capecitabin von unserer Arbeitsgruppe untersucht. Dies war unseres Wissens die erste prospektive abgeschlossene Studie, die eine Taxan-haltige Chemotherapie in der perioperativen Situation bei kurativer Therapieintention untersuchte. An 51 Patienten zeigte sich eine gute Machbarkeit der Chemotherapie und eine vielversprechend hohe Effektivität. Insbesondere auffällig war die hohe Rate an pathologisch kompletten Remissionen (13,7 %), welche in den veröffentlichten Arbeiten zur perioperativen Therapie (Cunningham et al., 2006, Ychou et al., 2011) nicht in dieser Höhe berichtet wurde.

Im Folgenden fasse ich die Fragestellung der 5 dieser Habilitation zugrunde liegenden Arbeiten noch einmal zusammen:

Fragestellung

1. Ist eine Chemotherapie-Kombination aus Docetaxel und einer kontinuierlichen 5-FU-Infusion als Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Magenkarzinom wirksam und machbar? Wie vergleicht sich die Wirksamkeit mit einem Epirubicin, Cisplatin und 5-FU basiertem Standard-Regime?
2. Kann in der Kombination von Docetaxel mit einem Fluoropyrimidin die 5-FU-Dauerinfusion durch orales Capecitabin ersetzt werden? Wie ist die Wirksamkeit und Tolerabilität einer Kombinationstherapie aus Docetaxel und Capecitabin bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Magenkarzinom? Wie beeinflusst die Höhe der initialen Chemotherapiedosis bei Therapiebeginn die Wirksamkeit der Therapie? Ist es sinnvoller, eine Chemotherapie mit hoher Dosis zu beginnen und falls nötig die Dosen zu reduzieren oder im palliativen Therapie-Setting mit einer milderer Dosis zu beginnen und dadurch weniger häufig Dosisreduktionen zu benötigen?
3. Ist eine Second-line-Chemotherapie beim metastasiertem Magenkarzinom sinnvoll? Kann eine Second-line-Chemotherapie das Überleben verlängern?
4. Wie ist die Wirksamkeit und Machbarkeit einer Chemotherapie für Lebermetastasen eines Magenkarzinoms, die via Infusion über die Arteria hepatica appliziert wird?
5. Wie ist die Wirksamkeit und Machbarkeit einer perioperativ applizierten taxanhaltigen Chemotherapie mit Docetaxel, Cisplatin und Capecitabin bei Patienten mit gastroösophagealem Adenokarzinom?

2. Originalarbeiten

Abstract:

Docetaxel und Fluorouracil als kontinuierliche Infusion versus Epirubicin, Cisplatin und Fluorouracil bei fortgeschrittenem Adenokarzinomen des Magens:

Eine randomisierte Phase-II-Studie

Autoren:

Peter C. Thuss-Patience, Albrecht Kretzschmar, Michael Repp, Dorteia Kingreen, Dirk Hennesser, Simone Micheel, Daniel Pink, Christian Scholz, Bernd Dörken, Peter Reichardt

Zielsetzung:

Eine Kombination, bestehend aus Docetaxel und Fluorouracil (DF) wurde im ambulanten Setting evaluiert und mit einer Kombination aus Epirubicin, Cisplatin und Fluorouracil (ECF) verglichen, welches als interner Kontrollarm diente, um ein Selektionsbias zu vermeiden.

Patienten und Methoden

Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens ohne eine vorherige Chemotherapie wurden zwischen einer Therapie mit ECF (Epirubicin 50 mg/m² Tag 1, Cisplatin 60 mg/m² Tag 1 und Fluorouracil 200 mg/m² Tag 1, durchgehend Tag 1 – 21, Wiederholung alle 3 Wochen) oder DF (Docetaxel 75 mg/m² Tag 1, Fluorouracil 200 mg/m² Tag 1 – 21, Wiederholung alle 3 Wochen) randomisiert.

Ergebnisse

90 Patienten wurden randomisiert. Die Toxizität war selten schwer. Hauptnebenwirkungen waren Durchfall, Stomatitis und Leukopenie im DF-Arm sowie Übelkeit, Erbrechen und Leukopenie im ECF-Arm. 43 von 45 Patienten in jedem Arm waren auswertbar. Bei 2 Patienten im DF-Arm (4,4 % Intent to Treat) wurde eine bestätigte komplette Tumorremission als bestes Ansprechen und bei 15 Patienten (33,3 %) eine bestätigte partielle Remission erreicht (Gesamtansprechrates 37,8 %; 95 % CI 25,9 % - 51,9 %). Im ECF-Arm wurde bei 2 Patienten (4,4 %) eine bestätigte komplette Remission und bei 14 Patienten (31,1 %) eine bestätigte partielle Remission erreicht (Gesamtansprechrates 35,6 %; 95 % CI, 24,8 % - 48,7 %). Für die Arme DF und ECF betrug das mediane Überleben 9,5 bzw. 9,7 Monate und die mediane Zeit bis zur Tumorprogression 5,5 bzw. 5,3 Monate.

Fazit

DF kann sicher ambulant appliziert werden. Verglichen mit ECF, zeigt die duale Kombination aus DF eine vielversprechende Effektivität und könnte eine alternative Behandlungsoption unter Vermeidung von Cisplatin darstellen.

Docetaxel and Continuous-Infusion Fluorouracil Versus Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil for Advanced Gastric Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Study

Peter C. Thuss-Patience, Albrecht Kretschmar, Michael Repp, Dorothea Kingreen, Dirk Henneser, Simone Micheel, Daniel Pink, Christian Scholz, Bernd Dörken, and Peter Reichardt

Platzhalter wegen copyright

Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Repp M, Kingreen D, Henneser D, Micheel S, Pink D, Scholz C, Dorken B, Reichardt P. Docetaxel and continuous-infusion fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil for advanced gastric adenocarcinoma: a randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 2005 Jan 20;23(3):494-501.

<http://jco.ascopubs.org/content/23/3/494.full.pdf+html>

doi: 10.1200/JCO.2005.02.163 JCO January 20, 2005 vol. 23 no. 3 494-501

Abstract:

Docetaxel und Capecitabin beim fortgeschrittenen Magenkarzinom: Die Untersuchung dosisabhängiger Effektivität in 2 Patientenkohorten

Autoren

P. C. Thuss-Patience, A. Kretschmar, Y. Dogan, F. Rothmann, I. Blau, I. Schwaner, K. Breithaupt, D. Bichev, M. Grothoff, C. Grieser, P. Reichardt

Hintergrund

Bislang wurden bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom keine Vergleiche von unterschiedlichen Dosen einer Chemotherapie mit Docetaxel/ Capecitabin durchgeführt.

Methoden

In diese prospektive multizentrische Phase-II-Studie wurden Patienten mit zuvor unbehandeltem metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem gastroösophagealen oder gastralen Adenokarzinom eingeschlossen. 2 sequentielle Kohorten erhielten Docetaxel 75 mg/m² (Tag 1) und Capecitabin 1000 mg/m², 2 x täglich (Tag 1 – 14) (Kohorte 1) oder Docetaxel 60 mg/m² (Tag 1) und Capecitabin 800 mg/m², 2 x täglich (Tag 1 – 14) (Kohorte 2), Wiederholung alle 3 Wochen. Der primäre Endpunkt war die bestätigte Gesamtansprechrate.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 91 Patienten eingeschlossen (Kohorte 1: n = 40; Kohorte 2: n = 51). 87 Patienten waren bezüglich der Effektivität auswertbar (n = 38, Kohorte 1; n = 49, Kohorte 2). Die Gesamtansprechrate betrug 50,0 % in Kohorte 1 und 23,5 % in Kohorte 2 (explorative Analyse, p = 0,014). Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression und das Gesamtüberleben betrugen 5,6 und 10,1 Monate in Kohorte 1 bzw. 3,7 und 7,2 Monate in Kohorte 2. Dosisreduktionen für Docetaxel und Capecitabin wurden bei 50% bzw. 57,5% der Patienten in Kohorte 1 und bei 11,8% bzw. 15,7 % der Patienten in Kohorte 2 notwendig..

Fazit

Der Beginn einer Chemotherapiebehandlung in voller Dosierung und die Durchführung einer raschen Dosisreduktion, falls notwendig, erscheint die bezüglich Effektivität vielversprechende Strategie zu sein. Der vorsichtiger Beginn einer Chemotherapie in niedrigeren Dosen war weniger effektiv. Docetaxel/ Capecitabin, 75/ 2000 mg/m² ist ein gut durchführbares Regime für eine nicht stationäre Behandlung mit vielversprechender Effektivität gegen ein fortgeschrittenes Magenkarzinom.

Docetaxel and capecitabine for advanced gastric cancer: investigating dose-dependent efficacy in two patient cohorts

PC Thuss-Patience^{*1}, A Kretzschmar², Y Dogan¹, F Rothmann³, I Blau⁴, I Schwaner⁵, K Breithaupt¹, D Bichev¹, M Grothoff⁶, C Grieser⁷ and P Reichardt⁸

¹Medizinische Klinik m. S. Hämatologie und Onkologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, Berlin 13353, Germany; ²Klinikum St Georg gGmbH, Klinik für Internistische Onkologie und Hämatologie, Delitzscher Straße 141, Leipzig 04129, Germany; ³Klinikum Ernst von Bergmann, Charlottenstrasse 72, Potsdam 14467, Germany; ⁴Hämatologisch-Onkologische Schwerpunktpraxis, Badstrasse 11, Berlin 13357, Germany; ⁵Onkologische Schwerpunktpraxis Kurfürstendamm, Kurfürstendamm 65, Berlin 10707, Germany; ⁶Universität Leipzig Herzzentrum, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Strümpellstrasse 39, Leipzig 04289, Germany; ⁷Department of Radiology, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, Berlin 13353, Germany; ⁸HELIOS-Klinikum Bad Saarow, Klinik für Innere Medizin III, Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Pieskower Straße 33, Bad Saarow 15526, Germany

Platzhalter wegen copyright

Thuss-Patience P, Kretzschmar A, Dogan Y, Rothmann F, Blau I, Schwaner I, Breithaupt K, Bichev D, Grothoff M, Grieser C, Reichardt P. Docetaxel and Capecitabine for Advanced Gastric Cancer: Investigating Dose-Dependent Efficacy in Two Patient Cohorts, Br J Cancer. 2011 Aug 9;105(4):505-12

<http://www.nature.com/bjc/journal/v105/n4/pdf/bjc2011278a.pdf>

British Journal of Cancer (2011) 105, 505–512. doi:10.1038/bjc.2011.278









Abstract:

Überlebensvorteil durch Irinotecan im Vergleich zu Best Supportive Care als Second-line-Chemotherapie beim Magenkarzinom

– eine randomisierte Phase-III-Studie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)

Autoren

Peter C. Thuss-Patience, Albrecht Kretschmar, Dmitry Bichev, Tillman Deist, Axel Hinke, Kirstin Breithaupt, Yasemin Dogan, Bernhard Gebauer, Guido Schumacher, Peter Reichardt

Hintergrund

Der Nutzen einer Second-line-Therapie für das metastasierte Magenkarzinom ist unklar. Bislang sind keine Daten aus randomisierten Phase-III-Studien verfügbar, die eine Second-line-Chemotherapie mit Best Supportive Care vergleichen. In dieser prospektiven, multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-III-Studie vergleichen wir Irinotecan mit Best Supportive Care, um den Einfluss einer Second-line-Chemotherapie auf das Überleben zu untersuchen.

Methoden

Einschließbare Patienten litten an metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs oder des Magens, zeigten eine objektivierbare Tumorprogression unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer First-line-Chemotherapie und hatten einen ECOG Performance Status von 0 – 2. Eine Stratifikation erfolgte bezüglich der Zeit bis zur Progression nach Ende der First-line-Therapie, bezüglich des ECOG Performance Status und bezüglich der Vorbehandlung und stellte auf diese Weise eine gleiche Verteilung von wichtigen prognostischen Faktoren sicher.

Behandlung

Arm A: Irinotecan, 250 mg/m², alle 3 Wochen (1. Zyklus), welches ab dem 2. Zyklus auf 350 mg/m² zu steigern war, abhängig von der Toxizität.

Arm B: Best Supportive Care

Ergebnisse

Zwischen Oktober 2002 und Dezember 2006 wurden 40 Patienten randomisiert. Die Studie wurde aufgrund schlechter Rekrutierung vorzeitig geschlossen. Ansprechen für Arm A (19

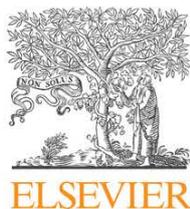
evaluierbare Patienten): Kein objektivierbares Ansprechen, Krankheitsstabilisierung 53 % der Patienten, Krankheitsprogress 47 % der Patienten. Verbesserung von tumor-bedingten Symptomen: Arm A: 50 % der Patienten, Arm B: 7 % der Patienten. Gesamtüberleben (alle Ereignisse in den 40 Patienten sind erfolgt): Die Hazard Ratio für Tod wurde im Irinotecan-Arm auf 0,48 (95 % CI 0,25 – 0,92) reduziert ($p = 0,012$). Das mediane Überleben in Arm A betrug 4,0 Monate (95 % CI 3,6 – 7,5), in Arm B 2,4 Monate (95 % CI 1,7 – 4,9).

Interpretation

Eine Second-line-Chemotherapie mit Irinotecan verlängert signifikant das Gesamtüberleben im Vergleich zu Best Supportive Care bei den untersuchten Patienten. Eine Second-line-Chemotherapie kann nun als bewiesene Behandlungsoption für metastasierte oder lokal fortgeschrittene Magenkarzinome angesehen werden.

Unterstützung

Die Studie wurde von den Firmen Aventis und Pfizer unterstützt.

available at www.sciencedirect.comjournal homepage: www.ejconline.com

Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)

Peter C. Thuss-Patience ^{a,g,*}, Albrecht Kretzschmar ^{b,g,h}, Dmitry Bichev ^a, Tillman Deist ^{c,i}, Axel Hinke ^{d,j}, Kirstin Breithaupt ^a, Yasemin Dogan ^a, Bernhard Gebauer ^e, Guido Schumacher ^{f,k}, Peter Reichardt ^{a,l}

^a Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Medizinische Klinik m.S. Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

^b HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Schwanebecker Chaussee 50, 13125 Berlin, Germany

^c Innere Medizin II m.S. Gastroenterologie, Nephrologie, Kreiskliniken Aschersleben Staßfurt, 06449 Aschersleben, Germany

^d WiSP Wissenschaftlicher Service Pharma GmbH, Karl-Benz-Str. 1, D-40764, Langenfeld, Germany

^e Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Radiologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

^f Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Allgemein-Visceral- und Transplantationschirurgie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

Platzhalter wegen copyright

Thuss-Patience P, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, Dogan Y, Gebauer B, Schumacher G, Reichardt P. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as 2nd-line chemotherapy in gastric cancer - a randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011 Oct;47(15):2306-14

http://ac.els-cdn.com/S0959804911003960/1-s2.0-S0959804911003960-main.pdf?_tid=b7fb7044-98dd-11e3-b277-00000aacb35f&acdnat=1392756559_cbbd23834955ce389dfb90b9ea4226aa

Eur J Cancer. 2011 Oct;47(15):2306-14. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.002.

Abstract:

Intraarterielle Chemotherapie über die Arteria hepatica gegen Lebermetastasen von Magenkarzinomen:

Eine Analyse westlicher Patienten

Autoren

Anne Flörcken, Claudia Schäfer, Dmitry Bichev, Kirstin Breithaupt, Yasemin Dogan, Guido Schumacher, Bernhard Gebauer, Hanno Riess, Bernd Dörken, Peter C. Thuss-Patience

Hintergrund und Ziele

Der Vorteil der Verabreichung einer Chemotherapie über die Arteria hepatica ist das Erreichen von hohen Medikamentenkonzentrationen in der Leber. Oxaliplatin, Irinotecan und 5 Fluorouracil sind aktive Agenzien beim fortgeschrittenen Magenkarzinom. Deshalb wurde eine retrospektive Analyse durchgeführt, um den Effekt dieser Medikamente zu untersuchen, wenn sie über die Arteria hepatica bei ausgedehnt vorbehandelten Patienten mit Magenkarzinom und dominanter hepatischer Metastasierung appliziert wurden. Bislang existieren nur sehr begrenzte Daten über Arteria hepatica-Infusionen bei westlichen Patienten mit Magenkarzinom.

Methoden

7 Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom wurden in die retrospektive Analyse eingeschlossen. Alle Patienten zeigten eine nachgewiesene progressive Erkrankung vor Beginn der Arteria hepatica-Infusion. Alle Patienten hatten einen ECOG Performance Status von ≤ 2 und hatten zuvor mindestens 2 systemische Chemotherapie-Regime erhalten, einschließlich der Kombination aus Cisplatin/ 5 Fluorouracil. Die Patienten erhielten Chemotherapie über die Arteria hepatica: 5 Fluorouracil, 600 mg/m^2 , zusammen mit Folsäure, 300 mg/m^2 über 2 Stunden, gefolgt von Oxaliplatin, 85 mg/m^2 über 2 Stunden, Wiederholung alle 2 Wochen.

Ergebnisse

Bei 7 Patienten wurden 54 Zyklen einer intraarteriellen Chemotherapie über die Arteria hepatica (Spannweite, 2 – 21 Zyklen) mit einer medianen Behandlungsdauer von 6 Zyklen appliziert. Die Behandlung war machbar und sicher. Keine Grad III/ IV Toxizitäten wurden beobachtet. Ein Patient zeigte eine Stabilisierung der Lebermetastasen für über 9 Monate. In 6 der 7 Patienten war eine radiologisch bewiesene progressive Erkrankung nachweisbar. Die mediane Behandlungszeit betrug 10 Wochen.

Fazit

Eine Chemotherapie über die Arteria hepatica ist bei ausgedehnt vorbehandelten Patienten mit Magenkarzinom mäßig effektiv. Eine Chemotherapie über die Arteria hepatica hat ein günstiges Toxizitätsprofil und kann auch bei älteren Patienten sicher appliziert werden. Sie könnte eine zusätzliche therapeutische Option darstellen und sollte weiter untersucht werden. Die Literatur über intraarterielle Chemotherapie bei Patienten mit Magenkarzinom wird analysiert und zusammengefasst.

Tumori, 97: 19-24, 2011

Hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastases from gastric cancer: an analysis in western patients

Anne Flörcken¹, Claudia Schaefer¹, Dmitry Bichev¹, Kirstin Breithaupt¹, Yasemin Dogan¹, Guido Schumacher², Bernhard Gebauer³, Hanno Riess¹, Bernd Dörken¹, and Peter C Thuss-Patience¹

¹Department of Hematology, Oncology and Tumorimmunology, ²Department of General, Visceral, and Transplantation Surgery, and ³Department of Radiology, Campus Virchow-Klinikum, Charité University Medicine Berlin, Berlin, Germany

Platzhalter wegen copyright

Flörcken A, Schaefer C, Bichev D, Breithaupt K, Dogan Y, Schumacher G, Gebauer B, Riess H, Dörken B, Thuss-Patience P. Hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastases from gastric cancer: an analysis in western patients. *Tumori* 2011; 97: 19-24

http://www.tumoronline.it/articoli.php?archivio=yes&vol_id=611&id=7132

doi 10.1700/611.7132 *Tumori* 2011;97(1):19-24

Abstract:

Perioperative Chemotherapie mit Docetaxel, Cisplatin und Capecitabin (DCX) bei gastroösophagealen Adenokarzinomen:

Eine Phase-II-Studie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)

Autoren

P. C. Thuss-Patience, R. D. Hofheinz, D. Arnold, A. Florschütz, S. Daum, A. Kretzschmar, L. Mantovani-Löffler, D. Bichev, K. Breithaupt, M. Kneba, G. Schumacher, N. Glanemann, P. Schlattmann, P. Reichardt, B. Gahn

Hintergrund

Diese prospektive multizentrische Phase-II-Studie untersuchte die Machbarkeit und Effektivität einer perioperativen Chemotherapie mit Docetaxel, Cisplatin und Capecitabin (DCX) bei Patienten mit gastroösophagealem Adenokarzinom.

Methoden

Patienten mit kurativ resektablem Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des unteren Drittels des Ösophagus wurden eingeschlossen. Die Patienten erhielten Docetaxel 75 mg/m² und Cisplatin 60 mg/m² (Tag 1), gefolgt von oralem Capecitabin 1875 mg/m², aufgeteilt auf 2 Dosen (Tag 1 – 14), Wiederholung alle 3 Wochen. 3 Zyklen wurden präoperativ und 3 Zyklen postoperativ appliziert. Der primäre Endpunkt der Studie war die R0-Resektionsrate.

Ergebnisse

51 Patienten wurden rekrutiert und bezüglich der Machbarkeit und Effektivität der Therapie ausgewertet. 94,1 % der Patienten erhielten alle 3 geplanten präoperativen Zyklen und 52,9 % erhielten die geplanten 3 postoperativen Zyklen. Die R0-Resektionsrate betrug 90,2 %. 13,7 % der Patienten zeigten eine komplette pathologische Remission (pCR). Die Toxizität der Therapie war gut tolerabel. Ohne prophylaktische Gabe von Granulozyten-stimulierenden Faktoren kam es während der präoperativen Therapie bei 21,5 % der Patienten zu neutropenem Fieber (Grad III oder IV) und bei 11,1 % während der postoperativen Therapie.

Zusammenfassung

DCX ist ein sicheres, gut machbares perioperatives Regime in der Behandlung von gastroösophagealen Adenokarzinomen. Verglichen mit Standard-Chemotherapien, konnte ein hoher Anteil der geplanten Zyklen prä- und postoperativ appliziert werden. Die hohe

Effektivität in Bezug auf die R0-Resektionsrate und das Erreichen einer pathologisch kompletten Remission ist sehr vielversprechend.

Perioperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and capecitabine (DCX) in gastro-oesophageal adenocarcinoma: a phase II study of the

5 Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)[†]

P. C. Thuss-Patience^{1*}, R. D. Hofheinz², D. Arnold³, A. Florschütz⁴, S. Daum⁵, A. Kretzschmar^{6,7}, L. Mantovani-Löffler⁷, D. Bichev¹, K. Breithaupt¹, M. Kneba⁸, G. Schumacher^{9,10}, M. Glanemann¹⁰, P. Schlattmann¹¹, P. Reichardt¹² & B. Gahn⁸

¹Department of Haematology, Oncology and Tumorimmunology, Campus Virchow-Klinikum, Charité – University Medicine Berlin, Berlin; ²3rd Medical Clinic, University Medicine Mannheim, Mannheim; ³Hubertus Wald Tumour Center, University Cancer Center Hamburg (UCCH), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ⁴Department of Haematology and Oncology, Städtisches Klinikum Dessau, Dessau; ⁵Department of Gastroenterology, Infectious Diseases and Rheumatology, Campus Benjamin-Franklin, Charité – University Medicine Berlin, Berlin; ⁶Department of Haematology, Oncology and Tumorimmunology, HELIOS-Klinikum Berlin-Buch, Berlin; ⁷Department of Medical Oncology and Haematology, St George's Hospital, Leipzig; ⁸2nd Department of Medicine, University Medical Center Schleswig-Holstein, Kiel; ⁹Department of Surgery, Städtisches Klinikum Braunschweig, Braunschweig; ¹⁰Department of General, Visceral and Transplant Surgery, Campus Virchow-Klinikum, Charité – University Medicine Berlin, Berlin; ¹¹Department of Medical Statistics, Informatics and Documentation, University Hospital of Friedrich-Schiller University Jena, Jena; ¹²Department of Haematology, Oncology, Palliative Medicine, HELIOS-Klinikum Bad Saarow, Bad Saarow, Germany

Received 17 January 2012; revised 15 March 2012; accepted 21 March 2012

Platzhalter wegen copyright

Thuss-Patience PC, Hofheinz RD, Arnold D, Florschütz A, Daum S, Kretzschmar A, Mantovani-Löffler L, Bichev D, Breithaupt K, Kneba M, Schumacher G, Glanemann M, Schlattmann P, Reichardt P, Gahn B. Perioperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and capecitabine (DCX) in gastro-oesophageal adenocarcinoma - a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), Ann Oncol. 2012 Jun 24. [Epub ahead of print]

<http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/11/2827.full.pdf+html>

Ann Oncol. 2012 Nov;23(11):2827-34. doi: 10.1093/annonc/mds129. Epub 2012 Jun 24.

Zusammenfassung der Ergebnisse

In einer randomisierten Phase-II-Studie verglichen wir die Kombination aus Docetaxel und kontinuierlicher 5-FU-Infusion (DF) mit der 3er-Kombination Epirubicin, Cisplatin und 5-FU (ECF) bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens. 90 Patienten wurden randomisiert. Die Therapien wurden relativ gut vertragen. Haupttoxizitäten bestanden im DF-Arm in Durchfall, Stomatitis und Leukopenie und im ECF-Arm in Übelkeit, Erbrechen und Leukopenie. Von den 43 auswertbaren Patienten in jedem Therapiearm erreichten im DF-Arm 37,8 % eine objektive Remission (95 % Konfidenzintervall 25,9 % - 51,9 %), im ECF-Arm erreichten 35,6 % eine objektive Remission (95 % Konfidenzintervall 24,8 % - 48,7 %). Das mediane Überleben betrug 9,5 Monate im DF- und 9,7 Monate im ECF-Arm. Insgesamt kann DF nach dieser Studie sicher ambulant appliziert werden. Verglichen mit ECF scheint die 2er-Kombination aus DF eine vielversprechende Effektivität zu haben und könnte als alternative Behandlungsoption dienen, falls Cisplatin vermieden werden soll (Thuss-Patience et al., 2005).

Nachdem mit Docetaxel und infusionalem 5-FU ein gut machbares und hochwirksames Regime erarbeitet wurde, bestand der nächste Schritt darin, die Patientenfreundlichkeit des Regimes durch Ersatz von infusionalem 5-FU durch orales Capecitabin weiter zu optimieren. In einer sequenziellen Kohortenstudie wurde die Kombination aus Docetaxel und Capecitabin in 2 verschiedenen Dosen untersucht. Die erste Kohorte aus 40 Patienten erhielt Docetaxel in der Dosis von 75 mg/m^2 , Tag 1, plus Capecitabin in der Dosis von 1000 mg/m^2 2 x täglich, Tag 1 – 14. Die zweite Kohorte, bestehend aus 51 Patienten, erhielt Docetaxel in der Dosis von 60 mg/m^2 , Tag 1, plus Capecitabin in der Dosis von 800 mg/m^2 2 x täglich, Tag 1 – 14, Wiederholung alle 3 Wochen. 87 der 91 eingeschlossenen Patienten waren auswertbar für die Effektivität der Therapie. Die Ansprechrate betrug 50 % in Kohorte 1 und 23,5 % in Kohorte 2, was in der explorativen Analyse einen signifikanten Unterschied ergab ($p = 0,014$). Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression und das Gesamtüberleben betragen 5,6 bzw. 10,1 Monate in Kohorte 1 versus 3,7 bzw. 7,2 Monate in Kohorte 2. Die Rate an notwendigen Dosisreduktionen war in Kohorte 1 deutlich höher als in Kohorte 2. In Kohorte 1 musste Docetaxel bei 50 % der Patienten und Capecitabin bei 57,5 % der Patienten in der Dosis reduziert werden, wohingegen in Kohorte 2 Docetaxel nur bei 11,8 % und Capecitabin nur bei 15,7 % in der Dosis reduziert werden musste (Thuss-Patience et al., 2011). Insgesamt zeigte diese Arbeit, dass es eine deutlich effektivere Strategie zu sein scheint, die Therapie mit Docetaxel, Capecitabin in voller Dosis zu beginnen und die Dosis nötigenfalls zu reduzieren, als vorsichtig mit niedrigeren Dosen zu starten, um notwendige

Dosisreduktionen zu vermeiden. Docetaxel und Capecitabin in der Dosis 75/2000 mg/m² war ein gut machbares verträgliches Kombinationsregime, welches ambulant mit hoher Effektivität gut durchführbar war.

Im nächsten Schritt versuchte unsere Arbeitsgruppe nun, auf der guten Wirksamkeit der 2er-Kombination von Docetaxel und Capecitabin aufbauend, ein Regime für das perioperative Setting zu entwickeln. Da in der kurativen Therapiesituation die Effektivität des Regimes maximiert werden sollte, auch wenn dadurch die Nebenwirkungsrate etwas steigen sollte, wurde in die 2er-Kombination Docetaxel/Capecitabin das Zytostatikum Cisplatin integriert. In einer Phase-II-Studie an 51 Patienten untersuchten wir die perioperative Gabe mit 3 präoperativen Zyklen Docetaxel, Cisplatin und Capecitabin (DCX), gefolgt von einer Operation, gefolgt von 3 postoperativen Zyklen DCX. 94,1 % der Patienten konnten alle geplanten präoperativen Zyklen und 52,9 % alle 6 Zyklen erhalten. Die R0-Resektionsrate war 90,2 %. 13,7 % der Patienten zeigten eine pathologisch komplette Remission. Die Arbeit konnte zeigen, dass DCX ein sicheres und gut perioperativ durchführbares Regime in der Behandlung von Adenokarzinomen des Magens und gastroösophagealen Übergangs darstellt. Der hohe Anteil an R0-Resektionen sowie die hohe Rate an pathologisch kompletten Remissionen war sehr vielversprechend (Thuss-Patience et al., 2012).

In einer randomisierten Phase-III-Studie untersuchten wir, ob eine Chemotherapie in der Second-line- nach Versagen einer First-line-Behandlung das Überleben bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom verlängern kann. Nach Stratifikation bezüglich Zeit bis zur Progression nach Ende der First-line-Therapie, ECOG Performance Status und Vorbehandlung mit oder ohne Cisplatin, wurden 40 Patienten randomisiert. Die Studie musste wegen schlechter Rekrutierung vorzeitig beendet werden. Dennoch zeigte sich an den 40 auswertbaren Patienten, dass das mediane Überleben von 2,4 Monaten auf 4,0 Monate verlängert werden konnte, was einer Hazard Ratio von 0,48 (95 % Konfidenzintervall 0,25 – 0,92) der Risikoreduktion im Irinotecan-behandelten Arm entsprach (p = 0,012). Dies war die erste Studie weltweit, die den Nutzen einer Second-line-Chemotherapie beim Magenkarzinom im Vergleich zu Best Supportive Care aufzeigte (Thuss-Patience et al., 2011).

Um gut verträgliche Therapieoptionen für Patienten nach einer Second-line-Therapie zu evaluieren, führte unsere Arbeitsgruppe ein Pilotprojekt durch, bei dem Patienten mit Lebermetastasen eines Magenkarzinoms mit infusionaler Chemotherapie über die Arteria hepatica behandelt wurden. In dieser retrospektiven Analyse wurden 7 Patienten identifiziert, die alle eine fortschreitende Erkrankung vor Beginn der intraarteriellen Therapie besaßen. 54

Zyklen einer Arteria hepatica basierten intraarteriellen Therapie wurden appliziert. Die Behandlung war machbar und sicher, und keine Grad III/IV CTC-Toxizitäten wurden beobachtet. Einer der 7 Patienten zeigte eine Stabilisierung der Lebermetastasen über einen Zeitraum von 7 Monaten hinweg. Insgesamt erschien die Chemotherapie über die Arteria hepatica bei stark vorbehandelten Patienten mit Magenkarzinom mäßig effektiv. Das Toxizitätsprofil war recht günstig, und die Therapie konnte daher auch bei älteren Patienten gut appliziert werden (Flörcken et al., 2011).

3. Diskussion und Ausblick

Ziel meiner hier zusammengefassten Arbeiten war es, die palliative und kurative Chemotherapie von Patienten mit Magenkarzinomen zu verbessern.

In der randomisierten Phase-II-Studie mit Docetaxel und kontinuierlicher Infusion von 5-FU im Vergleich zu Epirubicin, Cisplatin und kontinuierliche Infusion von 5-FU konnte gezeigt werden, dass Docetaxel und 5-FU mit einer Ansprechrate von 37,8 %, einem medianen Überleben von 9,5 Monaten und einer medianen Zeit bis zur Tumorprogression von 5,5 Monaten ein hocheffektives und gut verträgliches Therapieregime für die metastasierte Situation darstellt (Thuss-Patience et al., Journal of Clinical Oncology 2005). Im randomisierten Phase-II-Setting wurde diese Therapie mit dem Standardarm ECF verglichen. Als randomisierte Phase-II-Studie war die Studie nicht auf einen statistischen Vergleich der beiden Arme ausgelegt. ECF lief vielmehr als interner Kontrollarm zur Vermeidung von Selektionsbias mit. Im ECF-Arm wurde eine Ansprechrate von 35,6 %, ein medianes Überleben von 9,7 Monaten und eine mediane Zeit zur Tumorprogression von 5,3 Monaten beobachtet. In Anbetracht der mit ECF erreichten Ergebnisse erscheint die Wirksamkeit der 2er-Kombination mit Docetaxel und 5-FU in einer ähnlichen Größenordnung. Docetaxel und 5-FU kann daher eine alternative Behandlungsoption bei Patienten darstellen, wo man Cisplatin vermeiden möchte. Betrachtet man die Toxizitäten des ECF-Regimes und des DF-Regimes, zeigt sich, dass bei DF die Haupttoxizitäten in Durchfall, Stomatitis und Leukopenie bestanden, wohingegen ECF hauptsächlich Nausea, Erbrechen und Leukopenie verursachte.

Die in unserer Studie beobachteten Toxizitäten unter dem ECF-Regime stimmen recht genau mit den veröffentlichten Arbeiten (Webb et al., 1997) überein. Dies validiert unseren ECF-Arm als interne Kontrolle und bestätigt dadurch auch die Validität der dokumentierten Toxizitäten im experimentellen Docetaxel/5-FU-Arm. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Docetaxel, 5-FU ein gut handhabbares Toxizitätsprofil aufzeigt, welches unterschiedlich vom ECF-Regime ist. Docetaxel/ 5-FU kann daher sicher in einem ambulanten Setting appliziert werden.

Die Kombination aus Docetaxel und 5-FU wurde auch in anderen Phase-II-Studien als wirksam beschrieben (Constenla et al., 2002; Chun et al., 2001; Roy et al., 2012). Nach unserem Wissen war unsere Studie jedoch die größte und bislang einzige, die einen internen Kontrollarm zur Validierung der Ergebnisse benutzte. Van Cutsem et al. untersuchten die 3er-Kombination aus Docetaxel, Cisplatin und 5-FU im Vergleich zu einer alleinigen Cisplatin/5-FU-Therapie im randomisierten Phase-III-Setting (van Cutsem et al., 2006). An

445 randomisierten Patienten zeigte sich ein verbessertes Ansprechen von 25 % versus 37 % im DCF-Arm ($p = 0,01$) sowie ein verbessertes medianes Überleben von 8,6 Monaten auf 9,2 Monate im DCF-Arm ($p = 0,02$). Die Therapie mit DCF war allerdings mit einer hohen Rate an Nebenwirkungen vergesellschaftet. So trat Durchfall der Schweregrade III und IV bei 19 % der Patienten und ein neutropenes Fieber bei 29 % der Patienten auf. Docetaxel verbesserte in dieser Studie signifikant das Überleben und die Ansprechrate und wurde daher für das metastasierte Magenkarzinom zugelassen.

Insgesamt muss jedoch offen bleiben, in welchem Umfang Cisplatin tatsächlich in dieser 3er-Kombination notwendig ist. Die mediane Überlebensraten und Ansprechraten im DCF-Arm liegen in einem ähnlichen Bereich wie in der in unserer Studie erreichten Ansprechraten mit Docetaxel und 5-FU. Die Toxizitäten liegen jedoch bei der 3er-Kombination wesentlich höher. Diese Überlegungen wurden auch in einem Editorial vom Journal of Clinical Oncology zu dieser Studie von David Ilson erwogen. In diesem Editorial wird explizit auf die bessere Verträglichkeit und hohe Effektivität unserer Docetaxel/5-FU-Kombination verwiesen (Ilson, Journal of Clinical Oncology 2007). Aufgrund der hohen Rate an Nebenwirkungen durch das DCF-Regime wurde von anderen Arbeitsgruppen versucht, diese 3er-Kombination durch Modifikation der Dosierung in der Toxizität zu mildern, jedoch die Wirksamkeit zu erhalten. Auf diese Weise konnten gut tolerable und hochwirksame 3er-Kombinationsregime aus Docetaxel, Cisplatin und 5-FU entwickelt werden (Lorenzen et al. 2007, Al-Batran et al. 2008).

Insgesamt hat derzeit Docetaxel einen festen Platz in der Erstlinienbehandlung des Magenkarzinoms erhalten und wird entweder in Kombination mit Cisplatin, in Kombination mit 5-FU oder in Form der beschriebenen 3er-Kombination appliziert.

Die Wirksamkeit von Docetaxel in der palliativen Therapie wird aktuell durch eine auf individuellen Patientendaten basierte Metaanalyse der GASTRIC-Gruppe analysiert, bei der auch die Daten unserer Studie mit eingehen. Diese Arbeit ist aktuell zur Veröffentlichung eingereicht.

Basierend auf der guten Effektivität der 2er-Kombination aus Docetaxel und infusionalem 5-FU entwickelte unsere Arbeitsgruppe ein Regime aus Docetaxel und Capecitabin, wobei das infusionale 5-FU durch das oral applizierbare Capecitabin ersetzt wurde. Die Kombination aus Docetaxel und Capecitabin erschien als hocheffektiv und gut machbar. Insbesondere zeigte sich im Vergleich von 2 unterschiedlichen Startdosen, dass es sinnvoll zu sein scheint, eine Therapie mit einer vollen, höheren Dosis zu beginnen und ggf. bei Auftreten von Toxizität die Dosis zu reduzieren, als vorsichtig mit einer niedrigeren Dosis zu starten, um

möglicherweise Dosisreduktion zu vermeiden. Nach unserem Wissen ist dies die erste Studie, die einen direkten Vergleich von 2 Dosishöhen des gleichen Regimes erlaubt. Es ist die erste Studie, die eine dosisabhängige Effektivität von Docetaxel und Capecitabin bei Magenkarzinom zeigt. Es ist möglich, dass diese Hypothese, mit einer höheren Dosis Chemotherapie zu starten und nötigenfalls die Dosis zu reduzieren, auch für andere First-line-Chemotherapien beim fortgeschrittenen Magenkarzinom relevant ist. Dies bedarf jedoch der Bestätigung in weiteren prospektiven Studien (Thuss-Patience et al., British Journal of Cancer 2011).

Nachdem die Effektivität der 2er-Kombination aus Docetaxel und Capecitabin dargelegt worden war, war der nächste konsequente Schritt, auf diesem Rückgrat aufzubauen und die hohe Effektivität in das perioperative, kurative Setting zu übertragen. Da im kurativen Setting mehr Toxizitäten in Kauf genommen werden können und die Effektivität maximiert werden soll, wurde die 3er-Kombination mit Docetaxel, Cisplatin und Capecitabin untersucht (Thuss-Patience et al., Annals of Oncology 2012). Die Studie zeigte zum Einen, dass Docetaxel, Cisplatin, Capecitabin ein gut tolerabel und gut machbares Regime ist. 94,1 % der Patienten konnten alle 3 geplanten präoperativen Zyklen erhalten und 52,9 % erhielten alle 3 postoperativen Zyklen. Diese hohen Raten der Applikation liegen auch im Vergleich mit den standardformierenden großen Phase-III-Studien von Cunningham (et al., 2006) und Ychou (et al., 2011) äußerst günstig. Insbesondere beachtenswert ist die hohe Rate an erreichten pathologisch kompletten Remissionen von 13,7 % in der Intention to Treat Analyse. In der MAGIC-Studie (Cunningham et al., 2006) liegt diese Rate bei 0 %, in der französischen Studie von Ychou (et al., 2011) bei 3 %.

Zwei weitere Studien der AIO zeigen, dass mit einer präoperativen Taxan-basierten Therapie eine pathologisch komplette Remissionsrate von über 10 % erzielbar ist (Homann et al., 2012; Lorenzen et al., 2007). Zusammen mit diesen beiden Arbeitsgruppen haben wir eine gepoolte Analyse durchgeführt, die zeigen konnte, dass die pathologisch komplette Remissionsrate, welche durch eine Taxan-basierte Chemotherapie erreicht wird, ein besseres Langzeitüberleben prognostiziert (Lorenzen und Thuss-Patience et al., 2013).

In einer retrospektiven Analyse evaluierten wir eine intraarterielle Chemotherapie über die Arteria hepatica bei Lebermetastasen von metastasiertem Magenkarzinom (Flörcken, ..., Thuss-Patience et al., 2011). Es zeigte sich eine gute Verträglichkeit, jedoch nur eine mäßige Effektivität dieser Therapiemodalität. Die meisten Daten über eine intraarterielle Therapie über die Arteria hepatica bei Metastasen eines Magenkarzinoms kommen aus Asien. Die größte Analyse, eine Phase-II-Studie, schloss 88 Patienten ein, von denen 55

bislang keine vorherige Chemotherapie erhalten hatten. Ansprechraten von 55,6 % werden berichtet (Kumada et al., 1999). Unsere retrospektive Analyse konnte solch hohe Ansprechraten bei ausgeprägt vorbehandelten Patienten nicht bestätigen. Aus diesem Grund ist die intraarterielle Chemotherapie bei Lebermetastasen eines Magenkarzinoms nur bei ganz ausgewählten Patienten zu erwägen.

Bislang war der Nutzen einer Second-line-Chemotherapie beim metastasierten Magenkarzinom unklar. Aus diesem Grund variiert, wie oben beschrieben, der Einsatz einer Second-line-Chemotherapie in verschiedenen Ländern außerordentlich. In Großbritannien erhielten 14 %, in einer europäisch-US-amerikanischen Studie 42 % und in Asien 75 % der Patienten nach durchlaufener First-line-Therapie eine Second-line-Therapie (Cunningham et al., 2008, van Cutsem et al., 2009, Koizumi et al., 2008). Unsere randomisierte Phase-II-Studie mit Irinotecan im Vergleich zu Best Supportive Care als Second-line-Therapie beim metastasierten Magenkarzinom konnte trotz Abbruch nach 40 Patienten eine signifikante Verbesserung des Überlebens zeigen (Hazard Ratio 0,48) (Thuss-Patience et al., European Journal of Cancer 2011). Diese Studie war die erste Phase-III-Studie zur Second-line-Chemotherapie beim Magenkarzinom. Zusammen mit verschiedenen Phase-II-Studien, die ebenfalls die Wirksamkeit einer Second-line-Therapie im Prinzip untermauerten, beeinflusste diese Studie die deutschen S3-Leitlinien (Möhler et al., 20011).

Inzwischen wurde der Nutzen einer Second-line-Therapie durch 2 weitere randomisierte Studien bestätigt. Eine koreanische Studie (Kang et al., 2012) randomisierte in einer 2 : 1 Ratio 133 Patienten in einen Chemotherapiearm, bestehend aus entweder Docetaxel oder Irinotecan sowie 69 Patienten in einen alleinigen Best-Supportive-Care-Arm. Das Gesamtüberleben konnte durch eine Second- bzw. Third-line-Therapie signifikant verbessert werden (Hazard Ratio 0,657, 95 % Konfidenzintervall 0,485 - 0,891, einseitiges $p = 0,007$). Diese Studie zeigte, dass eine Salvage-Chemotherapie beim metastasierten Magenkarzinom auch bei asiatischen Patienten das Überleben verbessert. Anfang 2013 wurde auf dem amerikanischen Krebskongress eine dritte randomisierte Phase-III-Studie aus England vorgestellt (Ford et al., ASCO GI 2013). 168 Patienten wurden zwischen Docetaxel und Best Supportive Care randomisiert. Es zeigte sich eine signifikante Überlebensverbesserung mit einer Hazard Ratio von 0,67 (95 % Konfidenzintervall 0,49 – 0,92), $p = 0,01$.

Die von uns geführte deutsche Studie musste leider nach 40 eingeschlossenen Patienten nach über 4 Jahren Laufzeit beendet werden, obwohl über 30 Zentren an der Studie deutschlandweit teilnahmen. In Deutschland gelang es nicht, genügend Patienten zu randomisieren. Sicherlich ist ein Grund dafür, dass in Deutschland viele Patienten auch

außerhalb dieser Studie eine Second-line-Chemotherapie angeboten bekamen. Dies unterscheidet sich deutlich vom englischen Gesundheitssystem, bei dem eine Zweitlinienbehandlung nicht übernommen wird.

Diese 3 Studien zusammen haben klar den Standard in der Therapie des Magenkarzinoms verändert und gezeigt, dass eine Second-line-Chemotherapie beim metastasierten Magenkarzinom sinnvoll ist. Aktuell haben wir uns mit diesen 3 Arbeitsgruppen zusammengetan und arbeiten an einer Metaanalyse unserer 3 Studien.

Insgesamt glaube ich, dass ich zeigen konnte, wie die von mir geführte Arbeitsgruppe mit ihren Studienprojekten einen kleinen Beitrag zur Optimierung der palliativen und kurativen Therapie beim Magenkarzinom leisten konnte.

4. Zusammenfassung

Die Prognose des Magenkarzinoms ist ungünstig, so dass Verbesserungen in der systemischen Therapie entweder bezüglich Verträglichkeit oder bezüglich Effektivität notwendig sind.

In einer randomisierten Phase II Studie konnten wir zeigen, dass eine Therapie mit Docetaxel und kontinuierlicher 5-FU Infusion gut machbar und effektiv ist und nicht schlechter zu sein scheint, als eine Standardtherapie mit der dreifach Kombination Cisplatin/ 5-FU / Epirubicin. Zur Erleichterung für die Patienten wurde in einer Folgestudie die kontinuierliche 5-FU Infusion durch das orale Capecitabin in Kombination mit Docetaxel ersetzt. Zwei Dosen dieser Kombination wurden in einer sequentiellen Kohortenstudie verglichen. Es schien bezüglich des Tumoransprechens signifikant günstiger zu sein, diese Therapie in voller Dosis zu starten und nötigenfalls zu reduzieren, als vorsichtig mit einer niedrigeren Dosis zu beginnen.

Nach einer wirksamen Erstlinientherapie sind viele Patienten weiterhin in gutem Allgemeinzustand, so dass sich die Frage einer Zweitlinienchemotherapie stellt. Wir führten die weltweit erste randomisierte Phase III Studie zu dieser Thematik durch und konnten zeigen, dass eine Zweitlinienchemotherapie mit Irinotecan im Vergleich zu Best Supportive Care das Überleben signifikant verlängert. Diese Studie beeinflusste die deutschen S3 Leitlinien und unterstützte die Empfehlung, dass nun allen Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Zweitlinienchemotherapie angeboten werden sollte.

Für Patienten nach ausgiebiger Vorbehandlung, bei denen die Erkrankung vornehmlich auf die Leber beschränkt ist, evaluierten wir den Nutzen und die Machbarkeit einer intraarteriellen Chemotherapie über die Arteria Hepatica. Diese erschien gut machbar, jedoch bei ausgiebig vortherapierten Patienten nur mäßig effektiv.

Wir übertrugen die Erfahrungen aus unseren vorangegangenen Studien zum Regime Docetaxel/Capecitabin aus der palliativen Therapiesituation in die kurative perioperative Situation. Zur Maximierung der Effektivität wurde das Doublet zur Dreierkombination Docetaxel/ Cisplatin/ Capecitabin ergänzt. Dieses Regime zeigte sich in einer Phase II Studie perioperativ als hocheffektiv und gut applizierbar mit einer Rate an pathologisch kompletten Remissionen von 13,7 %, die in dieser Höhe bei den Taxan-freien Standardtherapien nicht beschrieben worden ist.

Durch die hier vorgestellten Arbeiten hoffen wir, einen Beitrag zur Verbesserung der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom leisten zu können.

5. Literatur

- Ajani JA, Baker J, Pisters PW, Ho L, Mansfield PF, Feig BW, Charnsangavej C. CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma: Results of a phase II study. *Cancer* 2002; 94:641-646
- Al-Batran S, Homann N, Hartmann JT, Moehler MH, Pauligk C, Probst S, Rethwisch V, Prasnikař N, Stoehlmacher J, Jaeger E. 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with or without docetaxel in elderly (65 years or older) patients with esophagogastric cancer: FLOT65+ trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *J Clin Oncol* 2010; 28:15s (suppl; abstr 4013)
- Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, Jaeger D, Hahnfeld S, Rummel MJ, Seipelt G, Rost A, Orth J, Knuth A, Jaeger E. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:658-663
- Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S, Stoehlmacher J, Clemens MR, Mahlberg R, Fritz M, Seipelt G, Sievert M, Pauligk C, Atmaca A, Jager E. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol.* 2008 Nov;19(11):1882-7. Epub 2008 Jul 31.
- Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, Rethwisch V, Seipelt G, Homann N, Wilhelm G, Schuch G, Stoehlmacher J, Derigs HG, Hegewisch-Becker S, Grossmann J, Pauligk C, Atmaca A, Bokemeyer C, Knuth A, Jager E; Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol.* 2008 Mar 20;26(9):1435-42.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Ruschoff J, Kang YK; ToGA Trial Investigators. 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 Aug 28;376(9742):687-97. Epub 2010 Aug 19. Erratum in: *Lancet.* 2010 Oct 16;376(9749):1302.

- Bollschweiler E, Leers J, Hölscher AH, Epidemiologie des Ösophagus- und Magenkarzinoms, *Gastroenterologie* 2009 · 4:193–201
- Breedis C and Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954;30:969.
- Breithaupt K, Bichev D, Lorenz M, Bohnen D, Dogan Y, Schlattmann P, Al-Batran SE, Moehler MH, **Thuss-Patience PC**. PaFLO: Pazopanib with 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FLO) as first-line treatment in advanced gastric cancer: A randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie (AIO). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr TPS4138)
- Breithaupt K, Thuss-Patience P. Metastatic gastric cancer: does second-line chemotherapy make sense?. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010 Sep;135(38):1872-6. Epub 2010 Sep 14.
- Charles S. Fuchs et al.: REGARD: A phase 3, randomized, double-blind trial of ramucirumab and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- or fluoropyrimidine-containing combination therapy. *ASCO GI 2013, Abstr. LBA5*
- Chun HG, Puccio CA, Mittelman A: Weekly docetaxel and continuous infusion (CI) 5-fluorouracil (5-FU) in elderly patients (pts) with cancer of the stomach and distal esophagus. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:162a, 2001 (abstr 645)
- Chun JH, Kim HK, Lee JS, Choi JY, Hwangbo B, Lee HG, Park SR, Choi IJ, Kim CG, Ryu KW, Kim YW, Lee JS, Bae JM (2005) Weekly docetaxel in combination with capecitabine in patients with metastatic gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 188–194
- Cocconi G, DeLisi V, Di Blasio B: Randomized comparison of 5-FU alone or in combination with mitomycin and cytarabine (MCF) in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:1263-1266
- Constenla M, Garcia-Arroyo R, Lorenzo I, Carrete N, Campos B, Palacios P. Docetaxel, 5-fluorouracil, and leucovorin as treatment for advanced gastric cancer: Results of a phase II study. *Gastric Cancer* 2002; 5:142-147
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery

- alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006 Jul 6;355(1):11-20.
- Cunningham D, Starling N, Rao S, T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:36-46.
- Einzig AI, Neuberg D, Remick SC, Karp DD, O'Dwyer PJ, Stewart JA, Benson AB 3rd. Phase II trial of docetaxel (Taxotere) in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy: The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results of protocol E1293. *Med Oncol* 1996; 13:87-93
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-2917.
- Flörcken A, Schaefer C, Bichev D, Breithaupt K, Dogan Y, Schumacher G, Gebauer B, Riess H, Dörken B, **Thuss-Patience P**. Hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastases from gastric cancer: an analysis in western patients. *Tumori* 2011; 97: 19-24
- Ford H, Marshall A, Wadsley J, Coxon FY, Mansoor W, Bridgewater JA, Madhusudan S, Falk S, Middleton GW, Swinson D, Chau I, Thompson J, Blazeby JM, Cunningham D, Kareclas P, Dunn JA. Cougar-02: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced esophagogastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 30: 2012 (suppl 34; abstr LBA4)
- Fuchs CS, Tomasek J, Cho JY, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Tabernero J, Zalcborg JR, Chau I, Koshiji M, Hsu Y, Schwartz JD, Ajani JA .REGARD: A phase III, randomized, double-blinded trial of ramucirumab and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and/or fluoropyrimidine-containing combination therapy. *J Clin Oncol* 30: 2012 (suppl 34; abstr LBA5)
- Giordano KF, Jatoi A, Stella PJ, Foster N, Tschetter LK, Alberts SR, Dakhil SR, Mailliard JA, Flynn PJ, Nikcevich DA, North Central Cancer Treatment Group. Docetaxel and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach and

- gastroesophageal junction: a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. *Ann Oncol* 2006; 17: 652–656
- Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Sjødén PO, Haglund U, Svensson C, Enander LK, Linné T, Sellström H, Heuman R. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8:1-6
- Homann N, Pauligk C, Luley K, Werner Kraus T, Bruch HP, Atmaca A, Noack F, Altmannsberger HM, Jäger E, Al-Batran SE. Pathological complete remission in patients with oesophagogastric cancer receiving preoperative 5-fluorouracil, oxaliplatin and docetaxel. *Int J Cancer*. 2012 Apr 1;130(7):1706-13. doi: 10.1002/ijc.26180. Epub 2011 Aug 5.
- Ilson DH. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil in gastric cancer: does the punishment fit the crime? *J Clin Oncol*. 2007 Aug 1;25(22):3188-90.
- Kang JH, Lee SI, Lim do H, Park KW, Oh SY, Kwon HC, Hwang IG, Lee SC, Nam E, Shin DB, Lee J, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK, Park SH. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*. 2012 May 1;30(13):1513-8.. Epub 2012 Mar 12. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20;30(24):3035.
- Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, Lichinitser M, Guan Z, Khasanov R, Zheng L, Philco-Salas M, Suarez T, Santamaria J, Forster G, McCloud PI. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol*. 2009 Apr;20(4):666-73. Epub 2009 Jan 19.
- Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology* 2006a;20:10.
- Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, Lenz HJ, Warren RS, Naughton MJ, Weeks JC, Sigurdson ER, Herndon JE 2nd, Zhang C, Mayer RJ. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol*. 2006b Mar 20;24(9):1395-403. Epub 2006 Feb 27.

Kim JG, Sohn SK, Kim DH, Baek JH, Sung WJ, Park JY, Kim TB, Jung HY, Yu W, Lee KB. Phase II study of docetaxel and capecitabine in patients with metastatic or recurrent gastric cancer. *Oncology* 2005, 68: 190–195

Kobert Koch Institut, Krebs in Deutschland 2012:

http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html

Köhne CH, Catane R, Klein B, Ducreux M, **Thuss-Patience P**, Niederle N, Gips M, Preusser P, Knuth A, Clemens M, Bugat R, Figer I, Shani A, Fages B, Di Betta D, Jacques C, Wilke HJ. Irinotecan is active in chemo-naïve patients with metastatic gastric cancer: a phase II multicentric trial. *Br J Cancer*. 2003 Sep 15;89(6):997-1001.

Kumada T, Arai Y, Itoh K, Takayasu Y, Nakamura K, Ariyoshi Y, Tajima K. Phase II study of combined administration of 5-fluorouracil, epirubicin, and mitomycin-c by hepatic artery infusion in patients with liver metastases of gastric cancer. *Oncology* 1999. 57:216-23

Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.

Lordick F, Bodoky G., Chung H.-C., Kurteva G., Kang Y.-K., Oh S.C., Salman P., Goette H., Melezinkova H., Moehler M.. Cetuximab in combination with capecitabine and cisplatin as first-line treatment in advanced gastric cancer: Randomized controlled phase III EXPAND study. *ESMO 2012*, Abstract 1643

Lorenzen S*, **Thuss-Patience P***, Al-Batran SE, Lordick F, Haller B, Schuster T, Pauligk C, Luley K, Bichev D, Schumacher G, Homann N. Impact of pathologic complete response on disease-free survival in patients with esophagogastric adenocarcinoma receiving preoperative docetaxel-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 2013 Apr 16. [Epub ahead of print] * **Both authors contributed equally as first author**

Lorenzen S, Hentrich M, Haberl C, Heinemann V, Schuster T, Seroneit T, Roethling N, Peschel C, Lordick F. Split-dose docetaxel, cisplatin and leucovorin/fluorouracil as first-line therapy in advanced gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: results of a phase II trial. *Ann Oncol*. 2007 Oct;18(10):1673-9. Epub 2007 Jul 28.

Louvet C, André T, Tigaud JM, Gamelin E, Douillard JY, Brunet R, François E, Jacob JH, Levoir D, Taamma A, Rougier P, Cvitkovic E, de Gramont A. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol*. 2002 Dec 1;20(23):4543-8.

Lutz MP, Wilke H, Wagener DJ, Vanhoefer U, Jeziorski K, Hegewisch-Becker S, Balleisen L, Joossens E, Jansen RL, Debois M, Bethe U, Praet M, Wils J, Van Cutsem E; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group; Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. 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* 2007;25(18):2580-5.

Mavroudis D, Kouroussis CH, Androulakis N, Kalbakis K, Agelaki S, Kakolyris S, Souglakos J, Sarra E, Vardakis N, Hatzidaki D, Sarmonis G, Georgoulas V. Frontline treatment of advanced gastric cancer with docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 341-344

Michael W. Kattan, Martin S. Karpeh, Madhu Mazumdar, and Murray F. Brennan.
Postoperative Nomogram for Disease-Specific Survival After an R0 Resection for Gastric Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 21, No 19 (October 1), 2003: pp 3647-3650

Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, Aust D, Baier P, Baretton G, Bernhardt J, Boeing H, Böhle E, Bokemeyer C, Bornschein J, Budach W, Burmester E, Caca K, Diemer WA, Dietrich CF, Ebert M, Eickhoff A, Ell C, Fahlke J, Feussner H, Fietkau R, Fischbach W, Fleig W, Flentje M, Gabbert HE, Galle PR, Geissler M, Gockel I, Graeven U, Grenacher L, Gross S, Hartmann JT, Heike M, Heinemann V, Herbst B, Herrmann T, Höcht S, Hofheinz RD, Höfler H, Höhler T, Hölscher AH, Horneber M, Hübner J, Izbicki JR, Jakobs R, Jenssen C, Kanzler S, Keller M, Kiesslich R, Klautke G, Körber J, Krause BJ, Kuhn C, Kullmann F, Lang H, Link H, Lordick F, Ludwig K, Lutz M, Mahlberg R, Malfertheiner P, Merkel S, Messmann H, Meyer HJ, Mönig S, Piso P, Pistorius S, Porschen R, Rabenstein T, Reichardt P, Ridwelski K, Röcken C, Roetzer I, Rohr P, Schepp W, Schlag PM, Schmid RM, Schmidberger H, Schmiegel WH, Schmoll HJ, Schuch G, Schuhmacher C, Schütte K, Schwenk W, Selgrad M, Sendlner A, Seraphin J, Seufferlein T, Stahl M, Stein H, Stoll C, Stuschke M, Tannapfel A, Tholen R, **Thuss-Patience P**, Tremli K, Vanhoefer U, Vieth M, Vogelsang H, Wagner D, Wedding U, Weimann A, Wilke H,

- Wittekind C; AWMF; AWMF. [German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer"]. *Z Gastroenterol.* 2011 Apr;49(4):461-531. doi: 10.1055/s-0031-1273201. Epub 2011 Apr 7..
- Moynihan T, Hansen R, Anderson T, Quebbeman E, Beatty P, Ausman R, Ritch P, Chitambar C, Vukelich M. Continuous 5-fluorouracil infusion in advanced gastric carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1988; 11:461-464
- Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993; 72:37-41
- NEOPECX Studie: An Open Label Randomized Controlled Phase II Trial of Panitumumab in Combination with Epirubicin, Cisplatin and Capecitabine (ECX) versus ECX Chemotherapy alone in Subjects with Locally Advanced Gastric Cancer or Cancer of the Gastroesophageal Junction. AIO/CAO-STO-0801 - EudraCT-Nr.: 2008-007798-18
- Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, Lim HY, Yamada Y, Wu J, Langer B, Starnawski M, Kang YK. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 20;29(30):3968-76. Epub 2011 Aug 15.
- Orditura M, Martinelli E, Galizia G, Carlomagno C, Aurilio G, Vecchione L, Lieto E, De Placido S, Catalano G, Ciardiello F, De Vita F. Weekly docetaxel and capecitabine is not effective in the treatment of advanced gastric cancer: a phase II study. *Ann Oncol* 2006; 17: 1529–1532
- Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, Kim HT. A phase II study of capecitabine and docetaxel combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 1329– 1333
- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49:33–64
- Pozzo C, Barone C, Szanto J, Padi E, Peschel C, Bükki J, Gorbunova V, Valvere V, Zaluski J, Biakhov M, Zuber E, Jacques C, Bugat R. Irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric or esophageal-gastric junction adenocarcinoma: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol.* 2004 Dec;15(12):1773-81.

Protocol SAKK 75/08 : Multimodal therapy with and without cetuximab in patients with locally advanced esophageal carcinoma. An open-label phase III trial EudraCT Nr. 2009-016584-10

Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 71:587-591, 1995

Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, Price T, Anderson H, Iveson T, Hickish T, Lofts F, Norman A. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol.* 2002 Apr 15;20(8):1996-2004.

Roy A, Cunningham D, Hawkins R, Sörbye H, Adenis A, Barcelo JR, Lopez-Vivanco G, Adler G, Canon JL, Lofts F, Castanon C, Fonseca E, Rixe O, Aparicio J, Cassinello J, Nicolson M, Mousseau M, Schalhorn A, D'Hondt L, Kerger J, Hossfeld DK, Garcia Giron C, Rodriguez R, Schoffski P, Misset JL. Docetaxel combined with irinotecan or 5-fluorouracil in patients with advanced oesophago-gastric cancer: a randomised phase II study. *Br J Cancer.* 2012 Jul 24;107(3):435-41. Epub 2012 Jul 5.

Scheithauer W, Kornek G, Hejna M, et al: Palliative chemotherapy versus best supportive care in patients with metastatic gastric cancer: A randomized trial. *Ann Hematol* 73:A181, 1994 (suppl 2,abstr)

Stewart, B, Keihues P., World cancer Report, International Agency for Research on cancer Press, Lyon, France, 2003, p.194

Sulkes A, Smyth J, Sessa C, Dirix LY, Vermorken JB, Kaye S, Wanders J, Franklin H, LeBail N, Verweij J. Docetaxel (Taxotere) in advanced gastric cancer: Results of a phase II clinical trial—EORTC Early Clinical Trials Group. *Br J Cancer* 1994; 70:380-383,

Taguchi T, Sakata Y, Kanamaru R, Kurihara M, Suminaga M, Ota J, Hirabayashi N. Late phase II clinical study of RP56976 (docetaxel) in patients with advanced/recurrent gastric cancer: A Japanese Cooperative Study Group trial (group A). *Gan To Kagaku Ryoho* 1998; 25:1915-1924,

Tebbutt NC, Cummins MM, Sourjina T, Strickland A, Van Hazel G, Ganju V, Gibbs D, Stockler M, GebSKI V, ZalcbERG J, Australasian Gastro-Intestinal Trials Group . Randomised, non-comparative phase II study of weekly docetaxel with cisplatin and

5-fluorouracil or with capecitabine in oesophagogastric cancer: the AGITG ATTAX trial. *Br J Cancer* 2010; 102: 475–481

Thuss-Patience P, Kretschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, Dogan Y, Gebauer B, Schumacher G, Reichardt P. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as 2nd-line chemotherapy in gastric cancer - a randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011 Oct;47(15):2306-14

Thuss-Patience P, Kretschmar A, Dogan Y, Rothmann F, Blau I, Schwaner I, Breithaupt K, Bichev D, Grothoff M, Grieser C, Reichardt P. Docetaxel and Capecitabine for Advanced Gastric Cancer: Investigating Dose-Dependent Efficacy in Two Patient Cohorts, *Br J Cancer*. 2011 Aug 9;105(4):505-12

Thuss-Patience P, Kutup A, Eble M. Adenokarzinome des Magens und gastroösophagealen Übergangs, *Der Onkologe* , 2013, published ahead of print DOI 10.1007/s00761-012-2417-5

Thuss-Patience PC, Hofheinz RD, Arnold D, Florschütz A, Daum S, Kretschmar A, Mantovani-Löffler L, Bichev D, Breithaupt K, Kneba M, Schumacher G, Glanemann M, Schlattmann P, Reichardt P, Gahn B. Perioperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and capecitabine (DCX) in gastro-oesophageal adenocarcinoma - a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), *Ann Oncol*. 2012 Jun 24. [Epub ahead of print]

Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Repp M, Kingreen D, Henneser D, Micheel S, Pink D, Scholz C, Dorken B, Reichardt P. Docetaxel and continuous-infusion fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil for advanced gastric adenocarcinoma: a randomized phase II study. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 20;23(3):494-501.

Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. 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*. 2006;24:4991-4997.

Waddell TS, Chau I, Barbachano Y, de Castro DG, Wotherspoon A, Saffery C, Middleton GW, Wadsley J, Ferry DR, Mansoor W, Crosby TDL, Coxon FY, Smith D, Waters JS, Iveson T, Falk S, Slater S, Okines AFC, Cunningham D; A randomized multicenter trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOC) plus panitumumab in advanced esophagogastric cancer (REAL3). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr LBA4000)

Wagner AD, Grothe W, Behl S, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18;(2):CD004064.

Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. J Clin Oncol. 2006;24:2903-2909.

Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, Hughes M, Mansi J, Findlay M, Hill A, Oates J, Nicolson M, Hickish T, O'Brien M, Iveson T, Watson M, Underhill C, Wardley A, Meehan M. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer, J Clin Oncol 1997. 15: 261-267.

World Health Organization Classification of Tumours (2000) Pathology and Genetics of Tumours of the digestive System. IARC Press:Lyon 2000

Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol. 2011 May 1;29(13):1715-21. Epub 2011 Mar 28.

Danksagung

Zuerst möchte ich meiner Familie, meiner Frau, meinen vier Kindern und meinen Eltern dafür danken, dass sie mich während meiner Arbeit über die letzten Jahre immer unterstützt haben, obwohl sie mich oft entbehren mussten.

In meiner Arbeit danke ich zuerst Herrn Professor Dr. B. Dörken, der mich als Leiter meiner Abteilung zuerst in der Robert-Rössle-Klinik in Berlin Buch und dann im Virchow Klinikum der Charité nun über 18 Jahre begleitet, unterstützt und gefördert hat. Ich danke ihm, dass er mir diese Habilitation ermöglicht hat und diese Habilitationsschrift unterstützt.

Seit 1995 wurde meine klinisch wissenschaftliche Tätigkeit von vielen Kollegen unterstützt, denen ich sehr danke. Herrn Professor Dr. CH Köhne danke ich ganz herzlich dafür, dass er mich in der Robert-Rössle Klinik an die klinische Forschung zum Magenkarzinom heranführte.

Ich danke besonders Herrn Priv-Doz. Dr. P. Reichardt, dass ich anschließend in seiner Arbeitsgruppe zum Magenkarzinom weiter forschen konnte. Ich habe sehr viel klinisches Wissen und Fertigkeiten und viele Grundlagen und Details zur klinischen Forschung von ihm gelernt. Viele unserer Studienprojekte sind maßgeblich mit ihm zusammen entstanden.

Ich danke ganz herzlich meinen langjährigen Kollegen und Freund Dr. A. Kretzschmar, der stets unsere Studienprojekte mit Rat und Tat unterstützt hat.

Ich danke besonders Herrn Professor Dr. H. Riess, der mir in den letzten Jahren als guter Ratgeber in allen Situationen zur Seite stand.

Sehr danken möchte ich Frau T. Lebedinzew, die über viele Jahre mit mir zusammen das Studienbüro geführt hat.

Nicht zuletzt danke ich ganz herzlich meiner aktuellen Arbeitsgruppe, den ärztlichen Kollegen Fr. Dr. Y. Dogan, Herrn D. Bichev und Frau Dr. K. Breithaupt, sowie ganz besonders Frau D. Bohnen und Herrn M. Lorenz, die die Studienzentrale führen.

Ich danke allen Kolleginnen und Kollegen, Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern unserer Abteilung und der Abteilung für Chirurgie für die gute Zusammenarbeit. Ebenso danke ich allen Patientinnen und Patienten, die an unseren Studien teilgenommen haben sehr herzlich.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

Datum Unterschrift