

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV  
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Schmoll)

**Multizentrische Phase II-Studie mit Docetaxel,  
Oxaliplatin und Capecitabin (TEX) bei Patienten  
mit inoperablem oder metastasiertem  
Magenkarzinom (AIO-Studie)**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
des Universitätsklinikums Halle (Saale)

von Franziska Winkler (geb. Wegner)  
geboren am 22.01.1984 in Karl-Marx-Stadt

Gutachter:           1. Prof. Dr. Dirk Arnold,  
                          2. Prof. Dr. Christoph Thomssen,  
                          3. Prof. Dr. Florian Otto

Eröffnet am:        07.05.2013  
Verteidigt am:      12.09.2014

## Referat

Hintergrund: Dreifach-Kombinationen von Docetaxel mit Cisplatin und 5-FU (CF) konnten das Gesamtüberleben, die Ansprechraten und die Lebensqualität für Patienten mit zuvor unbehandeltem metastasiertem oder fortgeschrittenem Magenkarzinom oder Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs verbessern. Da derartige Kombinationen jedoch mit hohen Toxizitätsraten verbunden sind, sind weitere Modifikationen erforderlich. Dies wurde mit der Kombination von Docetaxel (T), Oxaliplatin (E) und Capecitabin (X) untersucht.

Methoden: Patienten mit metastasiertem oder fortgeschrittenem Karzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, adäquater Organfunktion, ECOG-Status 0-2, ohne vorheriger Chemotherapie für die fortgeschrittene Erkrankung (adjuvante behandelte Patienten durften teilnehmen) wurden eingeschlossen. Das TEX-Regime wurde wie folgt verabreicht: T 35 mg/m<sup>2</sup> und E 70 mg/m<sup>2</sup> an Tag (d) 1 und 8, mit X 800 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche an d1-14 alle 22 Tage (1 Zyklus = 21 Tage). Die Toxizitätserfassung erfolgte dreiwöchentlich und CT-morphologische Untersuchungen alle neun Wochen.

Ergebnisse: . 55 Patienten zeigten sich für die Analyse geeignet (davon 43 Männer/ 12 Frauen, Durchschnittsalter 60 Jahre, 61% ECOG-Status 0, 59% Magenkarzinome). Durchschnittlich konnten sechs Zyklen verabreicht werden. Die häufigsten Toxizitäten (Grad 3 und 4) waren Diarrhö (30%), Übelkeit/Erbrechen (13%/9%) und Infektionen (17%). Das Tumoransprechen von 54 der Patienten zeigte eine Gesamtansprechraten von 43% und bei 39% der Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung. Der primäre Endpunkt der Studie, die Rate des progressionsfreien Überlebens nach sechs Monaten, ergab einen Wert von 0,563 [90% CI (0,438-0,669)]. Das mediane progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben ergaben jeweils 6,9 und 13 Monate.

Fazit: Die Kombination von Docetaxel, Oxaliplatin und Capecitabin ist eine aktive und verträgliche Behandlung für Patienten mit metastasiertem oder fortgeschrittenem Magenkarzinom oder Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs, mit vergleichbarer Effektivität gegenüber anderen 5-FU-basierten Taxan und Platin Dreifachkombinationstherapien. Das TEX-Regime hat den zusätzlichen Vorteil der oralen Verabreichung der Fluorpyrimidinkomponente.

Winkler, Franziska: . Multizentrische Phase-II-Studie mit Docetaxel, Oxaliplatin und Capecitabin (TEX) bei Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Magenkarzinom (AIO-Studie)

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 71 Seiten, 2012

1	Einleitung.....	1
1.1	Magenkarzinom.....	2
1.2	Therapie des Magenkarzinoms.....	6
1.2.1	Kurative Therapieansätze.....	6
1.2.2	Palliative Therapieansätze.....	9
2	Zielstellung.....	11
3	Patienten und Methoden.....	13
3.1	Studiendesign und teilnehmende Zentren.....	13
3.2	Sponsoren.....	13
3.3	Teilnehmende Zentren.....	13
3.4	Studienziele.....	15
3.5	Patientenauswahl.....	15
3.5.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	15
3.5.2	Studienende und Weiterbehandlung.....	17
3.6	Untersuchungen.....	18
3.6.1	Vor Studienbeginn (Screening).....	18
3.6.2	Während laufender Studienmediaktion.....	19
3.6.3	Abschlussuntersuchungen.....	19
3.6.4	Follow up.....	19
3.7	Behandlung.....	22
3.7.1	Behandlungsplan.....	22
3.7.2	Begleit- und Supportivtherapie.....	23
3.8	Beurteilung der Verträglichkeit.....	24
3.8.1	Unerwünschte Ereignisse (UE).....	24
3.8.2	Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE).....	25
3.8.3	Dosismodifikation bei Toxizitäten.....	26
3.9	Beurteilung der Wirksamkeit.....	29
3.9.1	Messmethoden.....	29
3.9.2	Dokumentation der Zielläsionen.....	31
3.9.3	Ansprechkriterien.....	31
3.10	Biometrische Planung und Auswertung.....	33
3.10.1	Hypothesen und Fallzahlplanung.....	33

3.10.2	Statistische Methoden.....	34
3.11	Datenschutz, Qualitätssicherung und Ethikkommission.....	35
4	Ergebnisse.....	36
4.1	Patientencharakteristika und verabreichte Zyklen.....	36
4.2	Toxizität.....	39
4.3	Wirksamkeit.....	42
4.3.1	Ansprechraten.....	42
4.3.2	Progressionsfreies Überleben.....	43
4.3.3	Gesamtüberleben.....	43
5	Diskussion.....	46
6	Zusammenfassung.....	54
7	Literaturverzeichnis.....	56
8	Thesen.....	60

# Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event (unerwünschtes Ereignis)
ANC	Absolute Neutrophile Count
CI	Confidence Intervall
CTC	Common Toxicity Criteria
DCF	Docetaxel Cisplatin Fluoruracil
DOC	Docetaxel Oxaliplatin Capecitabin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FLOT	Fluoruracil Leucovorin Oxaliplatin Taxotere® (Docetaxel)
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
Her-2-neu	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor
mPFS	medianes progressionsfreies Überleben
mOS	medianes Gesamtüberleben
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
ORR	Overall Response Rate
PFSR@6	Progressionsfreie Überlebensrate nach sechs Monaten
PLT	Platelets (Thrombozyten)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SAE	Severe Adverse Event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)
TEX	Taxotere® (Docetaxel), Eloxatin® (Oxaliplatin), Xeloda® (Capecitabin)
T-PLF	Taxotere® (Docetaxel), Platin (Cisplatin), Leukovorin, 5-FU
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

# 1 Einleitung

Trotz guter therapeutischer Möglichkeiten in frühen Stadien, hat das Magenkarzinom eine unverändert schlechte Prognose, die bei einer 5-Jahresüberlebens-wahrscheinlichkeit von unter 20% liegt. Ein Hauptgrund dafür liegt in dem geringen Anteil an frühen Stadien dieses Tumors bei der Erstdiagnose. Mehr als zwei Drittel der Patienten weisen dann bereits ein inoperables Stadium oder Metastasen auf [1]. Die gegenwärtige Forschung beschäftigt sich zum einen mit der Früherkennung dieses Tumors und andererseits mit der Entwicklung neuer Therapieansätze, um die Prognose der fortgeschrittenen Stadien des Magenkarzinoms zu verbessern.

Diese Studie soll eine neuartige Kombinationschemotherapie, bestehend aus Docetaxel, Oxaliplatin und Capecitabin (kurz TEX-Schema), auf ihre Wirksamkeit und Tolerabilität bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Magenkarzinom untersuchen.

Es handelt es sich hierbei um eine Phase-II-Studie in einem klassischen Phase I/II Konzept zur Verbesserung der bereits erforschten Therapieansätze. Eine vorausgegangene Phase-I-Studie konnte für das zu untersuchende Schema eine geeignete Dosisstufe ermitteln, die bei Minimierung des Risikos für den Patienten, eine Maximierung der chemotherapeutisch möglichen Dosierung für die Phase-II-Studie erreichen soll. Im Vergleich zur gut untersuchten und leider sehr toxischen Kombinationschemotherapie von 5-FU und Cisplatin mit Docetaxel [2] (DCF-Schema), ist durch den Austausch von 5-FU und Cisplatin durch Capecitabin und Oxaliplatin eine verbesserte Verträglichkeit und eine vergleichbare oder gar verbesserte Wirksamkeit zu erwarten.

## 1.1 Magenkarzinom

### Epidemiologie

Das Magenkarzinom ist eine der häufigsten Krebserkrankungen weltweit. In Deutschland belegt es bei Männern den fünften und bei Frauen den siebenten Platz. Die Inzidenz liegt, nach Angaben des Robert-Koch-Instituts, weltweit bei etwa 800.000 Fällen/Jahr, auf Deutschland bezogen bei etwa 10-150/100.000 Einwohner pro Jahr [5]. Die Geschlechterverteilung zeigt eine höhere Erkrankungsrate bei Männern, als bei Frauen. Das Verhältnis liegt bei etwa 1,5:1. Ebenso erkranken Männer (69 Jahre) durchschnittlich früher, als Frauen (77 Jahre) [5].

Bemerkenswert ist, dass im Gegensatz zu vielen anderen Krebsarten beim Magenkarzinom in den Industrieländern eine kontinuierliche Inzidenzabnahme über die letzten Jahrzehnte beobachtet wird. Die Ursachen hierfür sind letztlich unbekannt. Es wird allerdings ein Zusammenhang mit verbesserter und hygienischerer Lebensmittelkonservierung bzw. –verarbeitung vermutet. Verschiedenen Umweltfaktoren wird eine Erhöhung des Magenkarzinomrisikos zugeschrieben. Dies sind unter anderem gepökelte oder gegrillte Nahrungsmittel und eine salzreiche Ernährung [5]. Ebenso wird eine Assoziation mit der Helicobacter pylori induzierten Typ-B-Gastritis vermutet [5]. Ein direkter Zusammenhang konnte jedoch bisher nicht nachgewiesen werden. Der zunehmende Rückgang der Inzidenzrate vor dem Hintergrund der Helicobactereradikationstherapie ist jedoch ein Indiz dafür. Weitere Risikofaktoren für die Entstehung von Magenkarzinomen sind niedriger sozioökonomischer Status, erhöhter Alkoholkonsum, Zustand nach Magenoperation, vor allem Operationen nach Billroth II, aber auch familiäre Häufungen werden beobachtet.

Neben den sinkenden Inzidenzraten für das Magenkarzinom wird eine rasche Zunahme der Karzinome des gastroösophagealen Übergangs beobachtet. Bei Adenokarzinomen im Bereich des distalen Ösophagus, des direkten Übergangs zwischen Ösophagus und Magen oder des proximalen Magens wird ein Zusammenhang mit der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) vermutet [6]. Ebenso wurden Adipositas und Rauchen als Risikofaktoren für diese Karzinome identifiziert.

Histologie und Klassifikation

Die histologische Einteilung des Magenkarzinoms erfolgt nach den Kriterien der WHO wie folgt.

**Tabelle 1: WHO-Klassifikation**

<b>Histologie</b>	<b>Häufigkeit</b>
Adenokarzinom	95%
papillärer Typ	
tubulärer Typ	
muzinöser Typ	
Siegelringzellkarzinom	
Adenosquamöses Karzinom	4%
Plattenepithelkarzinom	<1%
Undifferenziertes Karzinom	<1%
Unklassifiziertes Karzinom	<1%

Zudem werden Magenkarzinome nach dem Grad ihrer Differenzierung eingeteilt.

Die WHO unterscheidet für die Adenokarzinome folgende Differenzierungsgrade:

**Tabelle 2: Grading nach WHO**

<b>Differenzierungsgrad</b>	
G1	Hoch (gut) differenziertes Karzinom
G2	Mäßig gut differenziertes Karzinom
G3	Schlecht differenziertes Karzinom

Im deutschsprachigen Raum wird, neben der allgemeineren WHO-Gradingeinteilung, auch die Gradingeinteilung nach Lauren verwendet und hat vor allem Bedeutung für die operative Therapie des Magenkarzinoms. Hiernach wird über das Resektionsausmaß entschieden.

**Tabelle 3: Grading nach Lauren**

<b>Wuchsmuster des Tumors</b>	
Intestinaler Typ	Tumor wächst polypös in das Lumen des Magens und ist gut begrenzt
Diffuser Typ	Tumor wächst in der Magenwand und ist schlecht begrenzt
Mischtyp	Tumor wächst sowohl in das Lumen hinein, also auch in der Magenwand

Zur klinischen Stadieneinteilung erfolgt eine Einteilung nach der TNM-Klassifikation. Wobei T für die Ausbreitung des Primärtumors steht, N für die Beteiligung regionärer Lymphknoten und M für das Vorhandensein von Fernmetastasen.

**Tabelle 4: TNM-Klassifikation****TNM-Klassifikation**

T1	Infiltration der Lamina propria oder der Tela submucosa (Frühkarinom)
T2	Infiltration der Tunica muscularis propria
T3	Infiltration der Tunica subserosa
T4a	Infiltration der Tunica serosa
T4b	Infiltration von Nachbarorganen
N0	keine lokalen Lymphknoten befallen
N1	1-2 Lymphknotenmetastasen
N2	3-6 Lymphknotenmetastasen
N3a	7-15 Lymphknotenmetastasen
N3b	> 15 Lymphknotenmetastasen
M0	keine Fernmetastasen nachgewiesen
M1	Fernmetastasen

Für die Kombination dieser drei verschiedenen Kriterien der Erkrankung hat die UICC eine Stadieneinteilung entwickelt:

**Tabelle 5: UICC Stadieneinteilung**

<b>Stadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
	T3	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
IIIA	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
	T4a	N0	M0
IIIB	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T4a	N3	M0
IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2, N3	M0
	T4a	N3	M0
T4a	N3	M0	T4a

Tis = Carcinoma in situ

Symptome und Prognose

Die Symptome und damit auch die Prognose des Magenkarzinoms sind stark abhängig vom Stadium der Erkrankung. Frühe Stadien weisen bei adäquater Therapie eine vergleichsweise gute Prognose auf. So liegt die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit in Stadium I bei 70-80%, in Stadium IIIB schon nur noch bei 20%. Bei Stadium IV leben nach fünf Jahren weniger als fünf Prozent der Patienten. Die mediane Überlebenszeit liegt bei acht bis zehn Monaten. Erschwerend kommt hinzu, dass bei Diagnosestellung

mehr als zwei Drittel aller Patienten entweder ein fortgeschrittenes, oder metastasiertes Stadium aufweisen [\[1\]](#).

In den frühen Stadien der Erkrankung treten kaum Symptome auf, was die Diagnosestellung deutlich verzögert. Erst mit steigender Tumorgöße kommt es zu einem Passagehindernis, welches sich durch Schluckstörungen, Regurgitation unverdauter Speisereste und Schmerzen äußern kann. Weitere Symptome sind rezidivierendes Erbrechen, Inappetenz, ungewollter Gewichtsverlust und gastrointestinale Blutungen, welche sich durch Hämatemesis oder Meläna äußern können. Bei sehr großer Tumormasse oder Infiltration von Nachbarorganen kann es zu lebensgefährlichen Komplikationen, wie einer oberen Einflusstauung, Dyspnoe oder Infektionen, vor allem bei Infiltration von Lungenstrukturen, kommen.

Gerade bei diesen fortgeschrittenen Erkrankungsstadien, mit erhöhtem Komplikationsrisiko durch symptombeeinträchtigte und geschwächte Patienten, kommt der palliativen Therapie eine große Bedeutung und Verantwortung zu.

## **1.2 Therapie des Magenkarzinoms**

Bei der Therapie des Magenkarzinoms muss man zwei grundlegende Ausgangssituationen unterscheiden. Zum einen lokoregionär begrenzten, operablen Stadien und nicht operablen Stadien, wobei nur bei operablen Stadien ein kuratives Behandlungskonzept angestrebt werden kann.

### **1.2.1 Kurative Therapieansätze**

#### Chirurgie

Der primäre Therapieansatz ist also chirurgisch, da nach heutigen Erkenntnissen nur eine stadiengerechte Operation die Möglichkeit zur kurativen Therapie bietet. Die einzigen Ausnahmen bilden sehr frühe Stadien, das Carcinoma in situ (Tis) oder auf die Mukosa (T1a) beschränkte Tumore. Hier kann eine laserchirurgische Resektion erfolgen. Der Operationsumfang für höhere Tumorstadien ist abhängig vom TNM-Stadium, der Lokalisation des Tumors und des histopathologischen Typs. Es wird nicht generell eine totale Gastrektomie gefordert, aber die Resektionsränder sollten bei einem intestinalen Typ mindestens 5cm und bei einem diffus infiltrierenden Typ sogar 8cm betragen [\[7, 8\]](#). Diese geforderten Sicherheitsabstände bedingen, dass eine subtotale Gastrektomie lediglich bei distalen Tumoren vom diffusen und intestinalen Typ oder bei mittleren Tumoren vom intestinalen Typ möglich ist. Proximal gelegene Tumore oder Karzinome des gastroösophagealen Übergangs bedürfen einer erweiterten Gastrektomie, sowie einer distalen Ösophagusresektion [\[9\]](#). Des Weiteren

sollte eine D2-Lymphadenektomie erfolgen, welche die regionären Magenlymphknoten (D1), sowie Lymphknoten im Bereich des Truncus coeliacus und der Milzgefäße umfasst. Bei befallenen Lymphknoten im Milzhilus sollte eine Splenektomie erfolgen. Ein entsprechendes D2-Lymphadenektomieresektat sollte mindestens 25 Lymphknoten enthalten. Um die N-Klassifikation (pN0) pathologisch zu sichern sind 16 Lymphknoten gefordert [\[10, 11\]](#).

### Perioperative Chemotherapie

Eine alleinige Operation ist nicht für alle operablen Stadien ausreichend. Ab einem T-Stadium uT2 „kann“ laut S3-Leitlinie des Magenkarzinoms und ab uT3 „sollte“ eine neoadjuvante Therapie der Operation vorgeschaltet werden und diese, wenn möglich auch adjuvant fortgesetzt werden [\[6\]](#). Die Erkenntnis wird durch hauptsächlich zwei Studien belegt.

Die MAGIC-Studie von Cunningham et al. [\[12\]](#) welche das ECF-Schema perioperativ bei Magenkarzinomen, AEG und Adenokarzinomen des unteren Ösophagus untersuchte. Das ECF-Schema ist eine Kombinationschemotherapie aus Epirubicin, Cisplatin und infusionalem 5-FU, wobei neoadjuvant und, wenn möglich adjuvant, jeweils drei Zyklen verabreicht wurden. Es zeigte sich eine Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens, sowie des medianen progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur alleinigen Operation. Da die Datenlage für uT2-Tumore, die lediglich zu 30% eingeschlossen wurden, nicht ausreichend ist, wurde nur eine „kann“ Empfehlung für diese Stadien ausgesprochen.

Boige et al. [\[13\]](#) untersuchten in der ACCORD-Studie bei einem ähnlichen Patientenkollektiv eine Kombinationstherapie aus Cisplatin und infusionalem 5-FU. Auch hier begann die Therapie neoadjuvant und sollte adjuvant fortgesetzt werden, was jedoch bei lediglich 50% der Patienten gelang. Dennoch zeigte sich eine verbesserte R0-Resektionsrate, sowie längere Zeiträume für Progressionsfreiheit und Gesamtüberleben.

Da in beiden Studien nur wenige Patienten über 70 Jahren eingeschlossen wurden, das mediane Erkrankungsalter aber zwischen 70 und 75 Jahren liegt, können die Ergebnisse nicht verallgemeinert werden, weshalb ein Einsatz der Schemata bei über 70-Jährigen einer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bedarf. Prinzipiell sprechen die Daten für einen Einsatz einer perioperativen Therapie beim Magenkarzinom sowie bei AEG in höheren Stadien. Es wurde jedoch in keiner Studie eine Trennung der Ergebnisse zwischen den verschiedenen Tumorentitäten vorgenommen, was wiederum für die AEG-Tumoren nur zu einer „sollte“-Empfehlung in der S3-Leitlinie führte.

Für eine alleinige adjuvante Therapie, ohne vorhergegangene neoadjuvante Therapie, spricht nur eine R1-Resektion oder eine nicht ausreichende Lymphadenektomie. Generell sollen perioperative Konzepte angestrebt werden, da der postoperative Allgemeinzustand der Patienten oft schlecht ist [\[12, 14\]](#), was eine adjuvante Fortsetzung der Therapie gefährden könnte. Zu dem zeigt sich ein höherer Überlebensvorteil nach perioperativer Therapie, als nach alleiniger adjuvanter Chemotherapie.

### Radiochemotherapie

Auch der Strahlentherapie kommt beim Magenkarzinom und den AEG, in Kombination mit Chemotherapie eine Bedeutung zu und zwar immer dann, wenn eine Operation nicht möglich ist. Beispielsweise bei funktionell inoperablen Patienten mit einem operablen, also kurablen, Stadium. Hier spricht man von einem potentiell kurativen Ansatz mittels definitiver Radiochemotherapie. Daten aus randomisierten Studien liegen nicht vor. Die Erkenntnisse stützen sich auf neoadjuvante Konzepte, die eine kombinierte Radiochemotherapie gegen alleinige eine Operation untersuchten [\[18, 20\]](#). Die Standarddosis beträgt 55-59 Gy für das Magenkarzinom und 64 Gy für AEG in der definitiven Situation, jeweils normofraktioniert mit 1,8 Gy täglich, fünf mal pro Woche. Die begleitende Chemotherapie ist in der Regel platinbasiert und mit infusionalem 5-FU kombiniert.

Reine neoadjuvante Radiochemotherapiekonzepte werden lediglich für AEG auf Grund von Daten zum Adenokarzinom des Ösophagus empfohlen. Dies gilt für fortgeschrittene, aber prinzipiell operable Tumore uT3-4. Es zeigte sich eine Senkung der Gesamtmortalität. Hier sollte eine Dosis von 45-50 Gy und eine kombinierte Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU angestrebt werden [\[23\]](#). Für das Magenkarzinom wird keine neoadjuvante Radiochemotherapie empfohlen [\[24\]](#).

In der adjuvanten Situation, ohne vorherige neoadjuvante Therapie, sollte eine Radiochemotherapie nur nach unvollständiger Lymphadenektomie (>D1= Lymphknoten des Magenbereiches), R1- oder R2-Resektion, ohne Möglichkeit der Nachresektion und interdisziplinärer Besprechung erfolgen [\[6\]](#). Zur Minimierung von radiogenen Nebenwirkungen, wie Übelkeit und Erbrechen, sollten moderne Bestrahlungstechniken, wie beispielsweise Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), zum Einsatz kommen. In der Studie von Mac Donald et al. wurden je zwei Zyklen 5-FU und Leukovorin vor und nach der Radiatio verabreicht und drei Zyklen dosisreduziert parallel zur Bestrahlung. Es zeigte sich eine Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur alleinigen Operation [\[25\]](#). Eine weitere Möglichkeit bietet die intraoperative Bestrahlungstherapie

(IORT), die bei R2-Resektionen zusätzlich zur adjuvanten Radiochemotherapie zum Einsatz kommt. Henning et al. konnten eine Verbesserung der Tumorfreiheit nach vier Jahren von 36% bei lediglich extern nachbestrahlten Patienten, auf 70% bei zusätzlich intraoperativ bestrahlten Patienten, zeigen [\[26\]](#).

### 1.2.2 Palliative Therapieansätze

Besteht keine Möglichkeit zur kurativen Therapie kommen palliative Konzepte zum Einsatz. Ziele sind die Erhaltung oder Verbesserung des Allgemeinzustandes, der Lebensqualität, Symptomkontrolle, Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, sowie des Gesamtüberlebens. Die palliative Therapie muss von der rein supportiven Therapie (Best Supportive Care), die sich vor allem der Symptomlinderung und Therapie von unerwünschten Wirkungen oder Prävention derer widmet, unterschieden werden.

Generell ist die palliative Therapie des Magenkarzinoms oder der AEG eine Domäne der Chemotherapie. Aber auch in der palliativen Situation sind chirurgische, strahlentherapeutische oder endoskopische Interventionen von Bedeutung. Sie sollten immer dann erfolgen, wenn Komplikationen eine anderweitige Therapie erschweren oder lebensbedrohlich werden. Wichtige Komplikationen stellen die symptomatische Tumorstenose und Tumorblutungen dar.

Eine symptomatische Tumorstenose verhindert die Nahrungsaufnahme. Somit kann auf eine eventuelle Verkleinerung der Tumormasse durch alleinige Chemotherapie nicht gewartet werden. Es muss eine schnelle Symptomlinderung erfolgen. Hierbei hat sich gezeigt, dass die betroffenen Patienten, die sich meist in schlechtem Allgemeinzustand befinden, eher von minimalinvasiven Methoden profitieren, als von einer ausgedehnten palliativen Resektion [\[27, 30\]](#). Eine endoskopische Therapiemöglichkeit ist die Stentimplantation. Es erfolgt eine Aufweitung der Stenose und die Wiederherstellung der natürlichen Passage. Eine andere Option ist eine chirurgisch angelegte Gastrostomie, zur Umgehung der Stenose und Sicherung der Ernährung via Ernährungssonde. Auch eine (endoluminale) Bestrahlung ist möglich, welche aber bei kompletter Stenose nur nach endoskopischer Bougierung möglich ist. Das Endresultat ist jedoch erst nach mehreren Wochen mit ungewissem Ansprechen beurteilbar. Wobei trotz langer Dauer bis zur Symptomlinderung, ein länger anhaltender Effekt nachgewiesen werden konnte [\[28\]](#). Palliative Magenteilresektionen sollten, wegen mangelnder Evidenz nur in Ausnahmefällen und bei entsprechendem Allgemeinzustand des Patienten, durchgeführt werden.

Bei Tumorblutungen ist eine schnelle Blutungsstillung erforderlich, weshalb Bestrahlung nur bei leichten Sickerblutungen oder Versagen endoskopischer Verfahren eine Option darstellt. Endoskopische Therapien stehen also auch hier, vor angiographischer Embolisation oder Resektionen [\[31, 34\]](#), im Vordergrund.

Der Hauptarm der palliativen Therapie ist die Chemotherapie. Damit diese möglichst gut anschlägt und ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung verhindert, sollte sie so früh wie möglich nach Diagnosestellung begonnen werden. Über die Dauer einer solchen Therapie gibt es keine genauen Angaben und Daten. In den meisten Studien wurde die Therapie bis zur Tumorprogression, dem Auftreten von nicht beherrschbaren Toxizitäten oder der Rücknahme des Einverständnisses des Patienten vorgesetzt [\[35, 38\]](#). Vor Beginn der Therapie sollte der Her-2-neu-Status am Tumorgewebe bestimmt werden, denn die Ergebnisse der TOGA-Studie [\[35\]](#) zeigten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Tumoren mit zweifach, oder dreifach überexprimiertem Her-2-neu-Rezeptorstatus, durch die zusätzliche Gabe von Trastuzumab (Humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den Her-2-neu-Rezeptor) zur palliativen Chemotherapie.

## 2 Zielstellung

Die Entwicklung der heutigen Chemotherapieprotokolle begann in den 90-er Jahren. Erste Untersuchungen verglichen Chemotherapie mit alleiniger supportiver Therapie (BSC= Best Supportive Care). Hierzu existieren drei Studien auf deren Daten sich alle folgenden Studien stützen [\[39, 42\]](#). In den Punkten Überleben, Symptomkontrolle und Lebensqualität konnte jeweils ein signifikanter Vorteil, für die Chemotherapie gezeigt werden.

Die ersten Studien verwendeten meist Fluorpyrimide als Monotherapie. Nach den Erfolgen stellte sich die Frage, ob eine Kombinationstherapie effektiver ist und ob sie trotz der palliativen Situation auch verträglich bleibt. Als geeignete Präparate erwiesen sich vor allem Platinderivate, wobei in der Regel Cisplatin verwendet wurde. Eine Metaanalyse von Wagner et al. [\[44\]](#), die 13 Studien auf die Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der 5-FU-Monotherapie untersuchte, konnte einen statistisch signifikanten Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens, sowie der Zeit bis zur Tumorprogression nachweisen. Zudem zeigte sich kein signifikanter Unterschied die Toxizitäten betreffend.

Es folgten zahlreiche Studien zur Evaluation von verschiedenen Chemotherapeutika in Kombination mit Fluorpyrimidinen und Cisplatin, darunter Antracycline (Mitomycin, Doxorubicin und Epirubicin), Metotrexat und Etoposid, woraus sich als Standardtherapie eine Kombination aus 5-FU, Cisplatin mit oder ohne Epirubicin ergab [\[45\]](#).

Nach den beschriebenen guten Erfahrungen mit der Kombinationstherapie untersuchte die Studiengruppe um Van Cutsem et al. in der V325-Studie [\[2\]](#) eine Dreifachkombination von Docetaxel, Cisplatin und 5-FU (DCF-Schema) im Vergleich zu Cisplatin und 5-FU (CF) allein. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Ansprechrate, im Sinne von partieller und kompletter Remission, der medianen Zeit bis zur Tumorprogression und des Gesamtüberlebens für die Dreifachkombination. Diese Erfolge wurden jedoch von einer deutlich erhöhten Rate an schweren Toxizitäten begleitet. Vor allem die Anzahl an komplizierten Leukopenien mit febriler Neutropenie (29% DCF vs. 12% CF) spricht für eine hohe Komplikationsrate.

Nachfolgend wurde in mehreren Studien untersucht, ob durch einen Austausch einzelner Chemotherapeutika eine Senkung der Toxizität, bei gleichzeitigem Erhalt der Wirksamkeit, erreicht werden kann. Da Oxaliplatin eine hochaktive Substanz zur Behandlung des Kolorektalen Karzinoms ist, wurde zum einen ein Vergleich zwischen Cisplatin und Oxaliplatin angestellt. Zum anderen stellte sich die Frage, ob die infusionalen Fluorpyrimidine durch die orale Variante, Capecitabin, ersetzt werden kann. Die REAL-2-Studie von Cunningham et al. [\[3\]](#) untersuchte 4 verschiedene Regime: Oxaliplatin versus Cisplatin und 5-FU versus Capecitabin jeweils in Kombination mit Epirubicin.

Es ergab sich die „Nichtunterlegenheit“ von Oxaliplatin gegenüber Cisplatin bezüglich der Wirksamkeit. Bei den Toxizitäten zeigte sich eine Reduktion der Leukopenierate in den Chemotherapiearmen ohne Cisplatin. Für den Austausch von 5-FU gegen Capecitabin ergab sich ebenfalls eine Nichtunterlegenheit, was mit einer Studie von Kang et al. [4] bestätigt werden konnte.

Ziel dieser Studie ist die Evaluation einer Kombinationstherapie aus Docetaxel (Taxol®), Oxaliplatin (Eloxatin®) und Capecitabin. (Xeloda®) – das TEX-Schema. Durch den Wegfall der infusionalen 5-FU-Komponente ist es ein ambulantes Konzept, was den Patienten mehr Zeit in der häuslichen Umgebung ermöglichen soll.

## 3 Patienten und Methoden

### 3.1 Studiendesign und teilnehmende Zentren

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive, offene, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie. Insgesamt wurden 56 Patienten, aus 10 verschiedenen Zentren, in die Studie eingeschlossen.

### 3.2 Sponsoren

Nach AMG:

Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg

Kommerzielle Sponsoren:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Roche Deutschland Holding GmbH

### 3.3 Teilnehmende Zentren

CAMPUS VIRCHOW-KLINIKUM Charité Centrum 14

Medizinische Klinik

Abt. Hämatologie u. Onkologie

Dr. med. Peter Thuss-Patience

Augustenburger Platz 1

13353 Berlin

Klinikum Esslingen

Klinik f. Onkologie, Gastroent. und Allgem. Innere Medizin

Prof. Dr. med. Michael Geißler

Hirschlandstr. 97

73730 Esslingen

Klinikum Fulda

Schmerzzentrum und Palliativzentrum

Prof. Dr. med. Heinz-Gert Höffkes

Pacelliallee 4

36043 Fulda

**Universitätsklinikum Halle**

Klinik f. Innere Medizin IV  
Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schmoll  
Ernst-Grube-Str. 40  
06120 Halle

**Klinikum St. Georg**

Klinik für Internistische Onkologie und Hämatologie  
Dr. med. Luisa Mantovani-Löffler  
Delitzscher Str. 141  
04129 Leipzig

**Kreiskrankenhaus Lörrach**

Hämatologie / Internistische Onkologie  
Fr. Dr. Tilly Nothhelfer  
Spitalstr. 25  
79539 Lörrach

**Universitätsmedizin Johannes Gutenberg Universität**

I. Medizinische Klinik  
Dr. med. habil. Markus Möhler  
Langenbeckstr. 1  
55131 Mainz

**Klinikum Mannheim**

III. Medizinische Klinik  
PD Dr. med. Ralf Hofheinz  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim

**Universitätsklinik Ulm**

Klinik f. Innere Medizin I  
Prof. Seufferlein  
Albert-Einstein-Allee 23  
89081 Ulm

### 3.4 Studienziele

#### Primärer Studienendpunkt

Der primäre Studienendpunkt war die Beurteilung der Wirksamkeit der Chemotherapie-kombination aus Capecitabin, Oxaliplatin und Docetaxel, anhand des progressionsfreien Überlebens nach sechs Monaten. (siehe auch 3.9)

#### Sekundäre Studienendpunkte

Neben dem primären Endpunkt wurden innerhalb der Studie mehrere sekundäre Endpunkte untersucht. Zum einen wurden die Toxizitäten der neuen Kombinationstherapie dokumentiert, um eine ambulante Durchführbarkeit zu prüfen. Zum anderen wurde die Wirksamkeit der Therapie untersucht. Dies beinhaltete die objektive Ansprechrates, also den Anteil an kompletten und partiellen Remissionen und die Rate an Resektionen mit kurativem Ansatz. Des Weiteren wurden die mediane Zeit bis zur Progression, die Dauer des Ansprechens und das mediane Gesamtüberleben erfasst.

### 3.5 Patientenauswahl

Der Einschluss der Patienten setzte die Erkrankung an einem fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinom oder Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs voraus. Alle Patienten mussten adäquat über ihre Diagnose und die Tragweite der Studie aufgeklärt sein und alle Ein- und Ausschlusskriterien bedienen.

Bei Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs musste ein Adenokarzinom vorliegen. Mehrere Studien prüften das Ansprechen von lokalisierten und fortgeschrittenen [\[46\]](#) Adenokarzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs unter einer Chemotherapie für Adenokarzinome des Magens. Hier konnten jeweils zumindest gleichwertige Ansprechraten nachgewiesen werden.

#### 3.5.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Um ein homogenes Patientenkollektiv zu erreichen und Einfluss- und Störfaktoren auf die Prüfung der Endpunkte zu minimieren, wurden Einschluss- und Ausschlusskriterien, sowie zum Schutz der Patienten Kriterien für den Studienabbruch definiert. Hier sollen lediglich die wichtigsten Punkte genannt werden, eine ausführliche Auflistung aller Kriterien befindet sich im Studienprotokoll [\[56\]](#).

Es wurden aufklärungsfähige Patienten, älter als 18 Jahre, mit histologisch nachgewiesenem, inoperablem, metastasiertem oder rezidivierendem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, d.h.: Tx-4 M1 oder T4 M0; in die Studie aufgenommen. Das Staging musste die RECIST-Kriterien [\[47\]](#) zur Vergleichbarkeit folgender Untersuchungen erfüllen und durfte nicht länger als 28 Tage vor der ersten geplanten Infusion beendet sein. Zudem musste ein ausreichender Allgemeinzustand entsprechend ECOG 0-2 (Tabelle 6) vorliegen, um das ambulante Konzept realisieren zu können. Gerade die Therapie mit Capecitabin, die allein im häuslichen Milieu erfolgt, setzt außerdem eine gesicherte Compliance des Patienten voraus. Die Lebenserwartung musste länger als 3 Monate betragen. Was bei jeglichem Zweifel nicht zum Studieneinschluss führen durfte.

Um Confounder zu minimieren mussten die Patienten eine ausreichende Organfunktion, vor allem des Knochenmarks, der Niere und der Leber, aufweisen. Patienten mit schweren Nebendiagnosen in der Anamnese (schwere Erkrankungen von Herz, Lunge, Gefäßsystem, Niere, usw.) wurden nicht zur Prüfung zugelassen.

Hinsichtlich der vorausgegangenen Therapie musste ein chirurgischer Eingriff mehr als 28 Tage und die eventuelle perioperative oder adjuvante Therapie mindestens sechs Monate zurückliegen. Patienten mit Zweitmalignomen (mit wenigen Ausnahmen) wurden nicht eingeschlossen.

Auch Kriterien für einen Studienabbruch wurden definiert. Das Eintreten eines Tumorprogresses führte zur Beendigung der Studienmedikation, da über eine eventuelle Zweitlinientherapie entschieden werden musste und mit diesem Ereignis der primäre Endpunkt der Studie erreicht war. Um eine Gefährdung des Patienten auszuschließen, musste beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen, die über das beherrschbare Maß hinausgingen, ebenfalls eine Beendigung der Medikation erfolgen. Andere Gründe waren unzureichende Compliance, starke Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder die Möglichkeit zur Resektion mit potentiell kurativem Ansatz.

Tabelle 6 ECOG Leistungstatus

ECOG-Leistungsstaus		Karnofsky-Index (%)	
0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung.	100	Normalzustand, keine Beschwerden keine Manifeste Erkrankung
		90	Minimale Krankheitssymptome
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich.	80	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung
		70	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich alleine versorgen
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen.	60	Gelegentliche fremde Hilfe
		50	Krankenpflegerische und ärztliche Hilfe, nicht dauernd bettlägrig
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.	40	Bettlägrig, spezielle Pflege erforderlich
		30	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.	20	Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
		10	Moribund, Krankheit schreitet schnell fort
5	Tod	0	Tod

### 3.5.2 Studienende und Weiterbehandlung

#### Studienende

Das Studienende wurde mit der Tumorprogression aller Patienten nach abgeschlossener Therapie mit der Studienmedikation erreicht. Erwartet wurden im Median sechs Monate. Nicht alle Patienten konnten die Therapie protokollgerecht abschließen. In diesen Fällen kam es zum Studienabbruch nach den Abbruchkriterien in Abschnitt [3.5.1](#)

#### Weiterbehandlung

Für die Weiterbehandlung nach regulärem Studienabschluss oder Studienabbruch wurden innerhalb dieser Studie keine Festlegungen getroffen. Diese Entscheidung oblag dem behandelnden Arzt in Einvernehmen mit dem Patienten. Eine Fortführung der Studienmedikation außerhalb der Studie war nicht vorgesehen.

## 3.6 Untersuchungen

Der Studieneinschluss war für den Patienten mit zahlreichen Untersuchungen verbunden. Neben den Screeninguntersuchungen zur Überprüfung der Eignung für die Studie, wurden auch während der Therapie in vorgegebenen Abständen Untersuchungen zur Feststellung von Toxizitäten und zur Kontrolle des Tumoransprechens durchgeführt. Eine vollständige Auflistung aller Untersuchungen befindet sich im am Ende dieses Kapitels.

### 3.6.1 Vor Studienbeginn (Screening)

Der Patient wurde vom Prüfarzt sowohl mündlich, als auch schriftlich über Wesen, Bedeutung und Tragweite sowie Vorteile, mögliche Risiken und Nebenwirkungen, Alternativ- und Standardtherapien aufgeklärt, sowie über seine Rechte und Pflichten während der Studie informiert. Zusätzlich zur Aufklärung durch den Prüfarzt erhielt jeder Patient ein Formblatt „Patienteninformation“ zu seiner Verfügung, welche in allgemein verständlicher Form nochmals alle Punkte enthielt, die dem Patienten für seine Teilnahme an der Studie bekannt sein mussten. Nachdem der Patient schriftlich sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie bestätigt hatte, erfolgte die Eingangsuntersuchung zur Überprüfung aller Einschluss- und Ausschlusskriterien, durch Patientenanamnese, körperliche Untersuchung und Labortests.

Innerhalb von 28 Tagen vor Therapiebeginn musste das Staging zur Erfassung aller Tumormanifestationen abgeschlossen sein. Die erfolgte gemäß RECIST [\[47\]](#) mittels CT-Abdomen, Röntgen-Thorax (bei Verdacht auf pulmonale Metastasen zusätzlich Thorax-CT), Skelettszintigraphie/Röntgen bei Verdacht auf ossäre Metastasierung und craniellem CT bei Verdacht auf ZNS-Metastasen.

Innerhalb einer Woche vor der ersten Medikamentengabe erfolgte eine erneute Überprüfung des Zustandes des Patienten durch Befragung, klinische Untersuchung und Laboranalysen um eine Verschlechterung, die eventuell zu einem Studienausschluss führen musste, zu erkennen. Bei auffälligen Befunden musste eine erweiterte Diagnostik eingeleitet werden, um den Studieneinschluss zu erhalten.

### 3.6.2 Während laufender Studienmediaktion

Zu Beginn jedes Zyklus wurden die Patienten eingehend untersucht und nach unerwünschten Wirkungen befragt. Außerdem erfolgte neben einem großen Blutbild auch die Analyse der Nieren-, Leber- und Elektrolytwerte. Diese Untersuchungen dienten der Kontrolle des klinischen Status und der Detektion möglicher Toxizitäten um abschätzen zu können, ob ein nächster Chemotherapiezyklus durchführbar ist. Auf Grund der eingangs beschriebenen Hämatotoxizität der Studienmedikamente, war es nötig, auch während des Zyklus, an Tag acht, eine Kontrolle des Blutbildes durchzuführen.

Das Tumorassessment diente der Erfassung und Dokumentation der Tumormanifestationen mit Vermessung der Referenzläsionen gemäß RECIST [47]. Dies erfolgte nach jedem abgeschlossenen dritten Zyklus, d.h. alle neun Wochen, mittels: CT-Abdomen, ggf. Röntgen-Thorax in 2 Ebenen, bei Verdacht auf pulmonale Metastasen zusätzlich mittels Thorax-CT und Bestimmung der Tumormarker CA 72-4, CEA, CA 19-9, falls diese zu Beginn erhöht waren.

Um als partielles Ansprechen (PR) oder komplettes Ansprechen (CR) kategorisiert zu werden, mussten veränderte Tumormesswerte durch wiederholte Beurteilungen bestätigt werden. Diese mussten mindestens vier Wochen, nachdem die Ansprechkriterien erstmals erfüllt waren, vorgenommen werden. Falls eine Resektabilität mit potentiell kurativem Ansatz möglich oder ein anderes Verfahren für den Patienten vorteilhaft war, musste eine interdisziplinäre Entscheidung getroffen und dokumentiert werden.

### 3.6.3 Abschlussuntersuchungen

Bei Abschluss der Behandlung, d.h. bei Eintreten einer Tumorprogression oder bei vorzeitigem Studienabbruch, musste ein abschließender Status durch klinische Untersuchung des Patienten, Erfassung aller aufgetretenen unerwünschten Wirkungen mittels Anamnese und Laboruntersuchungen, durchgeführt werden. Bei neu aufgetretenen kardialen Symptomen oder neurologischen Symptomen, die in Zusammenhang mit der Studienmediaktion gebracht werden konnten, war eine erweiterte Diagnostik nötig. Zu dem erfolgte ein letztes Tumorassessment.

### 3.6.4 Follow up

Die Tumornachsorge erfolgte alle drei Monate  $\pm$  28 Tage nach Abschluss der Therapie bis zum Tod des Patienten. Die Dokumentation und Auswertung dieser Daten fand außerhalb dieser Promotion statt. Die Daten dienen vor allem der Bestimmung des Gesamtüberlebens (Overall Survival) und des 5-Jahresüberlebens, um eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu ermöglichen.

Im folgenden Abschnitt ist der Untersuchungsplan noch einmal detailliert aufgeführt:

Innerhalb von 28 Tagen vor Therapiebeginn:

- CT Abdomen,
- Röntgen-Thorax (bei Verdacht auf pulmonale Metastasen zusätzlich Thorax-CT),
- Skelettszintigraphie/Röntgen bei Verdacht auf ossäre Metastasierung,
- cranielles CT bei Verdacht auf ZNS-Metastasen

Innerhalb von sieben Tagen vor Therapiebeginn:

- Anamnese einschließlich Begleiterkrankungen und Medikamenten
- körperliche Untersuchung einschließlich Messung von Körpergröße, Körpergewicht und Vitalzeichen (Blutdruck und Pulsfrequenz)
- Neurologische Eingangsuntersuchung (Paresen, Parästhesien, Hirnnerven- und Reflexstatus)
- Beurteilung des Performance-Status (ECOG-Skala)
- kardiologische Untersuchung mittels EKG
- vollständiges Blutbild (Leukozyten, neutrophile Granulozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin)
- Klinische Chemie (Natrium, Kalium, Kalzium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Gesamteiweiß, Albumin, ALAT, ASAT, LDH, AP<sub>0</sub>), Kreatinin-Clearance (berechnet nach Cockcroft-Gault, siehe 3.8.3)
- Tumormarker (CA 72-4, CEA, CA 19-9)
- Schwangerschaftstest (Serum oder Urin) bei gebärfähigen Frauen
- Röntgen-Thorax in zwei Ebenen
- Lagen bei Einschluss in die Studie Atemwegssymptome vor, mussten zusätzlich Lungenfunktionstests und weitere diagnostische Verfahren durchgeführt werden, um eine vorbestehende Lungenfibrose oder interstitielle Pneumonitis diagnostizieren zu können.

Untersuchung vor Beginn eines jeden Zyklus

- Körperliche Untersuchung, Vitalzeichen (Blutdruck, Pulsfrequenz), Körpergewicht
- Erfassung der klinischen Symptome und Toxizitäten, Begleitmedikation
- ECOG-Performance Status (Tabelle 6)
- Vollständiges Blutbild (Leukozyten, neutrophile Granulozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin)
- Klinische Chemie (Natrium, Kalium, Kalzium, Kreatinin, Bilirubin, ALAT, ASAT, AP, LDH)
- Gesamteiweiß, Kreatinin-Clearance (berechnet nach Cockcroft-Gault, siehe Abschnitt 3.8.3)

Untersuchungen während eines Zyklus (Tag 8)

- Vollständiges Blutbild (Leukozyten, neutrophile Granulozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin)

Tumorassessment

- CT-Abdomen, ggf. Röntgen-Thorax in 2 Ebenen, bei Verdacht auf pulmonale Metastasen zusätzlich mittels Thorax-CT
- Bestimmung der Tumormarker CA 72-4, CEA, CA 19-9, falls diese zu Beginn erhöht waren.

Abschlussuntersuchungen

- körperliche Untersuchung einschließlich ECOG-Performance Status (Tabelle 6),
- Körpergewicht, Vitalzeichen (Blutdruck, Pulsfrequenz)
- Erfassung der klinischen Symptome und Toxizitäten
- vollständiges Blutbild (Leukozyten, neutrophile Granulozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin)
- Klinische Chemie (Natrium, Kalium, Kalzium, Kreatinin, Bilirubin, ALAT, ASAT, AP, LDH, Gesamteiweiß) Kreatinin-Clearance (berechnet nach Cockcroft-Gault, siehe Abschnitt 3.8.3)
- neurologische Untersuchung
- kardiologische Untersuchung mittels EKG
- Erfassung und Dokumentation der Tumormanifestationen mit Vermessung der Referenzläsionen und Erfassung der übrigen Tumormanifestationen gemäß RECIST [\[47\]](#)
- Bestimmung der Tumormarker CA 72-4, CEA und/oder CA 19-9

### 3.7 Behandlung

Nach Abschluss aller im Vorfeld nötigen Untersuchungen begann die eigentliche Behandlung. Diese setzte sich aus der Verabreichung der Chemotherapie, einer so genannten Prämedikation und der Therapie der unerwünschten Wirkungen zusammen. Die letzten beiden Punkte können unter dem Begriff der Begleit- und Supportivtherapie zusammengefasst werden.

#### 3.7.1 Behandlungsplan

Der Behandlungsplan gibt schematisch die Art und Weise der Verabreichung der Chemotherapeutika wieder (Tabelle 7). Die Gabe der Chemotherapie erfolgte in dreiwöchigen Zyklen. Wobei Capecitabin kontinuierlich über 15 Tage oral eingenommen wurde, Oxaliplatin und Docetaxel jeweils an Tag eins und Tag acht eines Zyklus intravenös verabreicht wurden.

Capecitabin sollte morgens und abends, innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit, mit Wasser eingenommen werden. Die Einnahme erfolgte jeweils ab dem Abend von Tag eins und endete morgens an Tag 15. Die Dosierung von Capecitabin erfolgte nach dem Flat-Dosing-Schema. Das bedeutete jeweils eine Abrundung der Absolutdosis auf ein Vielfaches von 500 mg, da eine genauere Anpassung der Dosis an die Körperoberfläche durch die Dosisvorgabe des Herstellers nicht möglich war.

**Tabelle 7: Behandlungsplan**

<b>Chemotherapeutikum</b>	<b>Verabreichungsart</b>	<b>Verabreichungszeitpunkt</b>
Docetaxel: 35 mg/m <sup>2</sup>	i.v. über 1 Stunde	Tag 1 und Tag 8
Oxaliplatin: 70 mg/m <sup>2</sup>	i.v. über 2 Stunden	Tag 1 und Tag 8
Capecitabin: 800 mg/m <sup>2</sup> p.o.	p.o. zweimal täglich	Tag 1 abends bis Tag 15 morgens

Wiederholung des Zyklus an Tag 22 (1 Zyklus = 21 Tage)

Die erste Applikation der Studienmedikation musste innerhalb von 28 Tagen nach dem Tumorassessment erfolgen. Die Behandlung wurde bis zum Progress, Auftreten von nicht akzeptablen Toxizitäten, Anwendung einer anderen Therapie mit potentiell kurativem Ansatz oder der Zurücknahme des Einverständnisses zur Studie fortgesetzt. Nach Abschluss der Therapie sollten die Patienten alle drei Monate bis zum Tod nachbeobachtet werden.

#### 3.7.2 Begleit- und Supportivtherapie

Die Begleit- und Supportivtherapie diente der Vorbeugung und der Behandlung von unerwünschten Wirkungen der Studienmedikation.

### Prophylaktische antiemetische und antiallergische Therapie

Für die Behandlung mit Docetaxel erfolgte eine Prämedikation mit Dexamethason und 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten. Dexamethason wirkt zum einen immunsuppressiv und verhindert somit unerwünschte Hypersensitivitätsreaktionen. Außerdem kommt in hohen Dosierungen die mineralokortikoide Wirkung zum Tragen und wirkt der, sich durch Docetaxelkumulation entwickelnden Flüssigkeitretention, entgegen. Weiterhin ist für Dexamethason ein positiver Effekt auf die antiemetische Therapie, vor allem in Kombination mit 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten, nachgewiesen [48]. Eine antiemetische Prophylaxe und Therapie erfolgte jeweils vor der Infusion von Docetaxel und Oxaliplatin und für verzögerte Übelkeit mit Dexamethason an den Folgetagen.

### Diarrhö

Eine prophylaktische Therapie war hier nicht vorgesehen. Die symptomatische Therapie erfolgte mit Loperamid und oraler Flüssigkeitssubstitution durch die Patienten, sobald die ersten Stuhlnormregelmäßigkeiten beobachtet wurden. Zu dem sollten sich die Patienten bei Stuhlnormregelmäßigkeiten umgehend im behandelnden Studienzentrum vorstellen. Bei starken Diarrhöen und begleitender Neutropenie oder Fieber bestand die Empfehlung zur Breitbandspektrumantibiose und stationärer intravenöser Rehydrierung.

### Neutropenie

Bei schwerer Neutropenie bestand für die Patienten ein hohes Risiko für potentiell lebensgefährliche Infektionen oder eine febrile Neutropenie. Sobald eine asymptomatische Neutropenie Grad 4 oder eine febrile Neutropenie (Grad 3 bis 4) festgestellt wurde, musste die Chemotherapie bei weiteren Zyklen reduziert werden (3.8.3)

### 3.8 Beurteilung der Verträglichkeit

Ein weiteres wichtiges Ziel dieser Studie war es, die Verträglichkeit der neuen Kombinationschemotherapie zu beurteilen. Die Verträglichkeit definiert sich über das Auftreten von unerwünschten Wirkungen, die den gesundheitlichen Zustand des Patienten, sowie die Lebensqualität negativ beeinflussen können. Die Lebensqualität wurde innerhalb dieser Studien nicht gemessen, demzufolge wurde die Verträglichkeit über die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen, die in Verbindung mit der Therapie auftraten, beurteilt.

Die systematische Evaluation der Toxizität erfolgte jeweils am Ende eines Zyklus durch den Prüfarzt. Dabei wurden der ECOG Performance Status (Tabelle 6) und die Toxizität nach den NCI-CTCAE [49] Kriterien (Version 3.0) erfasst. Ebenso erfolgte eine umfassende körperliche Untersuchung inklusive Gewicht und Körpergröße beim Screening, vor Beginn eines neuen Zyklus und bei der Abschlussuntersuchung. Alle, von der Norm abweichenden Laborergebnisse mit klinischer Relevanz bedurften einer Kontrolluntersuchung.

#### 3.8.1 Unerwünschte Ereignisse (UE)

Als unerwünschtes Ereignis bezeichnet man jedes ungünstige gesundheitliche Ereignis bei einem Patienten bzw. Probanden, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, wobei nicht notwendigerweise ein kausaler, jedoch ein zeitlicher Zusammenhang mit der Behandlung bestehen muss. Auch vorbestehende Erkrankungen, die sich im Verlauf einer Prüfung verschlimmerten, waren somit unerwünschte Ereignisse. Ereignisse, die während der Prä- und Postbehandlungsphasen der Studien auftraten, wurden ebenfalls als unerwünschte Ereignisse bezeichnet. Dementsprechend setzte die Überwachung der Sicherheit und Verträglichkeit zum Zeitpunkt der Aufnahme eines Patienten in die Studie ein und wurde bis zur Beendigung der Studienabschlussvisite fortgeführt. Ereignisse, die im Zeitraum von der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Beginn der Verabreichung der Studienmedikation auftraten, wurden somit auch als unerwünschte Ereignisse bezeichnet.

Die Abstufung dieser Ereignisse erfolgte gemäß Tabelle 8.

**Tabelle 8: Abstufung unerwünschter Ereignisse**

Grad 1 - gering	Ereignis wird bemerkt, jedoch gut toleriert.
Grad 2 - mäßig	Ereignis beeinträchtigt tägliche normale Tätigkeiten.
Grad 3 - schwer	Ereignis verhindert normale Tätigkeiten vollständig.
Grad 4 - lebensbedrohlich	Ereignis, bei dem der Patient zum Zeitpunkt des Eintritts des Ereignisses in Lebensgefahr schwebte
Grad 5 - tödlich	Ereignis führte zum Tod des Patienten

Die Dokumentation umfasste die Art des Ereignisses, Beginn, Dauer, Ausprägung/Schweregrad und Kausalität. Labordaten, die außerhalb des Normbereichs lagen, wurden bei entsprechender Relevanz ebenfalls als unerwünschtes Ereignis erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, wurden bis zum Abklingen oder bis zur Stabilisierung zu verfolgt.

### **3.8.2 Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)**

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war jedes unerwünschte Ereignis definiert, das bei irgendeiner Dosis mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:

- letales (zum Tode führendes) Ereignis
- lebensbedrohliches Ereignis
- Notwendigkeit der stationären Aufnahme oder der Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes eines Patienten
- zu bleibender oder erheblicher Behinderung führendes Ereignis
- angeborene Anomalie/Geburtsfehler bei während der Therapie gezeugten Kindern
- medizinisch bedeutsames Ereignis oder Ereignis, das einen Eingriff erfordert, um eine der oben aufgeführten Folgeerscheinungen zu verhindern

### 3.8.3 Dosismodifikation bei Toxizitäten

Die Konsequenz aus dem Auftreten von unerwünschten Wirkungen war je nach Schweregrad die Reduktion, Aussetzen oder Abbruch der Chemotherapiegabe. Dies konnte alle drei oder nur ausgewählte Studienmedikamente betreffen.

Bei Auftreten von Nebenwirkungen, die nicht zu schweren oder lebensbedrohlichen Folgen führten (z.B. Alopezie), wurde die Behandlung nicht modifiziert. Wenn nach Einschätzung des Prüfarztes eine Nebenwirkung ausschließlich auf ein oder zwei Zytostatika zurückzuführen war (z.B. Hand/Fuß-Syndrom auf Capecitabin/Docetaxel, Neurotoxizität auf Oxaliplatin/Docetaxel), wurde die Dosierung der anderen Substanzen nicht modifiziert. Im Falle einer notwendigen Dosisreduktion wurde die reduzierte Dosis für alle folgenden Chemotherapiezyklen beibehalten, um ein Wiederauftreten der betreffenden Toxizität zu vermeiden. Eine erneute Eskalation der Dosis war nicht erlaubt (außer bei Capecitabin; siehe unten).

Als Basis für die Dosisreduktion dienten die wöchentliche Bestimmungen der Neutrophilenzahl, der Thrombozytenzahl, sowie die klinische Beurteilung nicht-hämatologischer Erscheinungen. Traten während der zweiwöchigen Gabe von Capecitabin Nebenwirkungen des Grades zwei oder drei auf, wurde die Therapie unterbrochen. Sobald eine Rückbildung auf Grad eins oder null erreicht war, konnte die Capecitabingabe fortgesetzt werden.

Waren, die in der nachstehenden Tabelle (Tabelle 9) aufgelisteten, Kriterien zur Weiterführung der Chemotherapie nach 3 Wochen noch nicht erreicht sein, wurde die Studienbehandlung für diese Patienten beendet. Erfolgte ein permanenter Abbruch der Therapie mit Capecitabin, so wurde auch die Therapie mit Oxaliplatin und Docetaxel nicht weitergeführt.

#### Dosiseskalation von Capecitabin

Wenn die Behandlung mit Capecitabin nach Abbruch der Therapie mit Oxaliplatin und Docetaxel fortgeführt wurde, erfolgte zunächst keine Dosissteigerung für einen Zyklus. Danach konnte, wenn keine Toxizitäten vom Schweregrad 2-4 vorlagen, eine zuvor, wegen Toxizitäten reduzierte Dosis, von 75% auf 100% erhöht werden bzw. von 50% auf 75% und im danach folgenden Zyklus bei Fehlen von Toxizitäten ggf. von 75% auf 100%.

Hämatologische Toxizitäten

Traten hämatologische Toxizitäten, wie Thrombozytopenie und Neutropenie zu Beginn oder während eines Chemotherapiezyklus auf, wurden sowohl Docetaxel, Oxaliplatin und Capecitabin pausiert, bis die Kriterien in Tabelle 9 zur Weiterführung der Chemotherapie erreicht waren.

**Tabelle 9: Dosismodifikation beim Auftreten hämatologischer Toxizitäten**

<b>Toxizität</b>	<b>CTC-Grad *</b>	<b>Weiterführung der Chemotherapie</b>	<b>Dosisreduktion</b>
Neutropenie	2°	Ja	Nein
	3°	Ja, wenn ANC > 1,5/nl	Nein
	4°	Ja, wenn ANC > 1,5/nl	Docetaxel 75% Oxaliplatin 75% Capecitabin 100%
Thrombozytopenie	2°	Ja	Nein
	3°	Ja, wenn PLT > 100 /nl	Nein
	4°	Ja, wenn PLT > 100 /nl	Docetaxel 75% Oxaliplatin 75% Capecitabin 100%

ANC: Absolute Neutrophile Count; PLT: Platelets (Thrombozyten)

\*zu Zyklusbeginn

Peripher sensorische Neuropathie

Die peripher sensorische Neuropathie äußert sich vor allem in Taubheitsgefühlen und Kribbelparästhesien der peripheren Extremitäten. Bei der hier vorliegenden Dreifachkombination von Chemotherapeutika sind hauptsächlich Docetaxel und Oxaliplatin für diese unerwünschte Wirkung bekannt. Trat eine periphere sensorische Neuropathie auf, wurden demzufolge auch nur diese beiden Zytostatika in ihrer Dosis reduziert. Waren die Beschwerden ohne Funktionseinschränkungen für den Patienten aber über sieben Tage hinweg bestehend, erfolgte eine Reduktion von Docetaxel und Oxaliplatin auf 75% der Regeldosis. Traten jedoch Schmerzen oder Funktionseinschränkungen auf mussten, beide Chemotherapeutika abgesetzt werden.

Niereninsuffizienz

Da vor allem Capecitabin, aber auch Oxaliplatin potentiell nephrotoxisch sind, wurde während der gesamten Therapie auf eine adäquate Nierenfunktion geachtet. Diese wurde anhand der Kreatinin-Clearance eingeschätzt und nach der Cockcroft-Gault-Formel berechnet. Bei Filtrationsraten von über 80ml/min erfolgte keine Dosisanpassung. Zwischen 50 und 30 ml/min spricht man von einer moderaten Niereninsuffizienz, welche vor Therapiebeginn zum Studienausschluss führte und unter laufender Therapie zur Dosisreduktion von Capecitabin um 25%. Bei Filtrationsraten unter 30 ml/min musste die Studie für den betreffenden Patienten abgebrochen werden.

Cockcroft-Gault-Formel:

$$\text{♂ Kreatinin – Clearance [ml/min]} = \frac{(140 - \text{Alter [a]}) \times \text{Gewicht [kg]}}{72 \times \text{Serum – Kreatinin [mg/dl]}} \quad \text{♀}$$

$$\text{Kreatinin – Clearance [ml/min]} = \frac{(140 - \text{Alter [a]}) \times \text{Gewicht [kg]} \times 0,85}{72 \times \text{Serum – Kreatinin [mg/dl]}}$$

Andere Toxizitäten**Tabelle 10: Dosismodifikation beim Auftreten anderer Toxizitäten**

<b>Nebenwirkung</b>	<b>CTC 2°</b>	<b>CTC 3°</b>	<b>CTC 4°</b>
Erstes Auftreten	Rückbildung auf Grad 0-1 abwarten, dann 100% der ursprünglichen Capecitabin-, Docetaxel und Oxaliplatin-Dosis.	Rückbildung auf Grad 0-1 abwarten, dann 75% der ursprünglichen Capecitabin-, Docetaxel und Oxaliplatin-Dosis.	Studienbehandlung abbrechen
Zweites Auftreten	Rückbildung auf Grad 0-1 abwarten, dann 75% der ursprünglichen Capecitabin-, Docetaxel und Oxaliplatin-Dosis.	Rückbildung auf Grad 0-1 abwarten, dann 50% der ursprünglichen Capecitabin-, und Oxaliplatin-Dosis. <b>Docetaxel absetzen</b>	Studienbehandlung abbrechen
Drittes Auftreten	Rückbildung auf Grad 0-1 abwarten, dann 50% der ursprünglichen Capecitabin-, und Oxaliplatin-Dosis. <b>Docetaxel absetzen</b>	Studienbehandlung abbrechen	
Viertes Auftreten	Studienbehandlung abbrechen		

### 3.9 Beurteilung der Wirksamkeit

Um die Wirksamkeit einer neuen Chemotherapiekombination zu messen, werden verschiedene Kriterien untersucht. Der Therapieerfolg zeigt sich im Tumoransprechen und in einem Überlebensvorteil, verglichen mit der Standardtherapie. Primärer Endpunkt dieser Studie war die Rate des progressionsfreien Überlebens nach sechs Monaten. Dieser Endpunkt wurde gewählt, da früher eine Aussage zur Wirksamkeit getroffen werden kann, als beim Endpunkt Gesamtüberleben. Dies ist jedoch bei der doch begrenzten Lebenserwartung des Patientengutes nicht das entscheidende Kriterium. Vielmehr ist nach Progression unter dieser Kombinationstherapie bei vielen Patienten der Wechsel auf eine andersartige Zweitlinientherapie zu erwarten und somit wäre, beim Endpunkt Gesamtüberleben ein Rückschluss auf die Wirksamkeit nicht eindeutig auf die Studientherapie zurückzuführen gewesen. Das Tumoransprechen, im Sinne von Tumorrückgang, wurde innerhalb der sekundären Endpunkte durch die Remissionsraten erfasst (siehe 3.4).

#### 3.9.1 Messmethoden

##### Remissionsbeurteilung

Die Remissionsbeurteilung erfolgte gemäß den RECIST-Kriterien [47]. Zur Verlaufskontrolle und erneuter Bestimmung der Tumorausdehnung mussten die gleichen Untersuchungsmethoden genutzt werden, die zur Diagnosesicherung in der Eingangsuntersuchung verwendet wurden. Für das Vorliegen einer messbaren Erkrankung wurde in messbare und nicht messbare Läsionen unterschieden.

##### Messbare Läsionen

Messbare Läsionen waren Tumore, die sich mindestens eindimensional genau messen lassen, wobei der größte Durchmesser  $\geq 20$  mm beträgt. Beim Spiral-CT musste die Läsion mindestens eindimensional  $\geq 10$  mm messen.

##### Nicht messbare Läsionen

Nicht messbare Läsionen waren alle anderen Läsionen, auch kleinere (größter Durchmesser  $< 20$  mm bei konventionellen Verfahren oder  $< 10$  mm beim Spiral-CT) und andere nicht messbare Läsionen.

Es musste mindestens eine messbare Läsion vorliegen um eine messbare Erkrankung zu definieren. Alle Ausgangsbewertungen sollten so kurz wie möglich vor Behandlungsbeginn vorgenommen werden, in dieser Studie innerhalb von vier Wochen vor Einschluss.

### Schnittbilddiagnostik

CT und MRT sind die bewährtesten, derzeit verfügbaren und reproduzierbaren Methoden zur Messung von Zielläsionen, die zur Beurteilung des Ansprechens ausgewählt wurden. Sie waren somit die Verfahren erster Wahl.

### Konventionelles Röntgen

Im Röntgen-Thorax galten Läsionen als messbar, wenn sie sich deutlich abgegrenzten und von belüfteter Lunge umgeben waren. Einem CT war jedoch der Vorzug zu geben.

### Klinische Untersuchung

Klinisch diagnostizierte Läsionen galten nur als messbar, wenn sie oberflächlich waren (z.B. Hautknötchen, tastbare Lymphknoten).

### Sonographie

Auf die Sonographie konnte als mögliche Alternative zur klinischen Messung oberflächlich tastbarer Knoten, subkutaner Läsionen und Schilddrüsenknoten zurückgegriffen werden. Ultraschall konnte auch verwendet werden, um die vollständige Remission oberflächlicher Läsionen zu bestätigen.

### Tumormarker

Tumormarker allein reichten zur Beurteilung des Ansprechens nicht aus. Wenn diese Marker allerdings bei Studieneinschluss die obere Normgrenze überschritten, mussten sie wieder normale Werte erreicht haben, bevor bei einem Patienten von komplettem klinischem Ansprechen, trotz kompletten Rückgangs aller messbarer Läsionen, gesprochen werden konnte. In der vorliegenden Studie wurden die Tumormarker CA 72-4, CEA und CA19-9 bei Studienbeginn und bei jeder Beurteilung der Krankheit gemessen und verwendet, wie 3.9.3 beschrieben.

### 3.9.2 Dokumentation der Zielläsionen

Alle messbaren Läsionen, bis zu maximal fünf Läsionen pro Organ und zehn Läsionen insgesamt, wurden als Zielläsionen identifiziert, bei Studienbeginn gemessen und dokumentiert. Zielläsionen wurden anhand ihrer Größe (größter Durchmesser) und ihrer Eignung für exakte und wiederholte Messungen, durch bildgebende Verfahren oder klinisch ausgewählt.

Die Summe der größten Durchmesser für alle Zielläsionen wurde berechnet und als Ausgangssumme der größten Durchmesser angegeben. Diese Ausgangssumme diente als Vergleichswert bei der Untersuchung des objektiven Tumoransprechens.

Alle anderen Läsionen wurden als Nicht-Zielläsionen identifiziert und ebenfalls bei Studienbeginn dokumentiert. Hier waren keine Messungen erforderlich, aber deren Vorhandensein oder Abwesenheit wurde während der gesamten Verlaufskontrolle festgehalten.

### 3.9.3 Ansprechkriterien

Um das Ansprechen auf die Chemotherapie zu beurteilen, wurden die Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen regelmäßig vermessen und die Tumormarker kontrolliert. Der Erfolg wurde untergliedert in komplettes oder partielles Ansprechen, stabile oder progressive Erkrankung.

#### Beurteilung der Zielläsionen

Komplettes Ansprechen (CR):	Verschwinden aller Zielläsionen.
Partielles Ansprechen (PR):	Abnahme des Summendurchmessers aller Zielläsionen um mindestens 30% gegenüber der bei Studienbeginn berechneten Summe der Durchmesser.
Stabiler Zustand (SD):	Weder für eine PR-Kategorie ausreichende Verkleinerung noch für eine PD-Kategorie ausreichende Zunahme im Vergleich zur kleinsten Summe der Durchmesser seit Behandlungsbeginn.
Progression (PD):	Zunahme des Summendurchmessers aller Zielläsionen um mindestens 20% gegenüber des kleinsten Summendurchmessers, die seit Behandlungsbeginn gemessen wurden, oder das Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen.

Beurteilung des besten Ansprechens insgesamt

Als bestes Ansprechen insgesamt galt das beste Ansprechen, das seit Behandlungsbeginn bis zur Progression bzw. zum Rezidiv der Krankheit zu verzeichnen war. Eine Übersicht bietet Tabelle 11.

**Tabelle 11: Beurteilung des besten Ansprechens**

Zielläsionen	Nicht-Zielläsionen	Neue Läsionen	Ansprechen
CR	CR	Nein	→ CR
CR	PR/SD	Nein	→ PR
PR	Keine PD	Nein	→ PR
SD	Keine PD	Nein	→ SD
PD	Jede	Ja/Nein	→ PD
Jede	PD	Ja/Nein	→ PD
Jede	Jede	Ja	→ PD

Symptomatische Verschlechterung

Für Patienten mit einer allgemeinen Verschlechterung des Gesundheitszustandes, die zum gegebenen Zeitpunkt ein Absetzen der Behandlung, auch ohne objektiven Nachweis einer Krankheitsprogression erforderlich machte, wurde als "symptomatische Verschlechterung" festgehalten.

Häufigkeit der Neubeurteilung des Tumors

Die Neubeurteilung erfolgte jeweils nach drei abgeschlossenen Zyklen (alle neun Wochen) Chemotherapie. Auch nach Abschluss der Behandlung wurden Patienten, bei denen keine Progression festgestellt wurde, weiterhin alle drei Monate neu beurteilt.

Bestätigende Messungen und Ansprechdauer

Wenn ein Ansprechen detektiert wurde, bedurfte es einer bestätigenden Messung um eine Überbewertung der Ansprechrate weitestgehend zu vermeiden. Um als partielles oder komplettes Ansprechen kategorisiert zu werden, mussten die Tumormesswerte durch wiederholte Beurteilungen, innerhalb von 4 Wochen bestätigt werden. Für eine stabile Erkrankung mussten die Verlaufsmessungen die SD-Kriterien (s.o.) nach Studienbeginn mindestens einmal bestätigen.

Ansprechdauer insgesamt

Die Ansprechdauer insgesamt wurde ab dem Zeitpunkt gemessen, zu dem die Messkriterien für komplettes oder partielles Ansprechen erfüllt waren, bis zu dem Zeitpunkt, an dem erstmals das Rezidiv oder die Progression der Erkrankung objektiv dokumentiert wurde

### Dauer des stabilen Zustands

Der Zustand wurde ab Behandlungsbeginn durch Messung der Läsionen kontrolliert und bis zu dem Zeitpunkt als stabil bezeichnet, an dem die Kriterien für eine Progression erfüllt waren.

### Medianes progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeit zwischen dem Therapiebeginn und Auftreten des Progress oder Eintreten des Todes, unabhängig von dessen Ursache.

## **3.10 Biometrische Planung und Auswertung**

### **3.10.1 Hypothesen und Fallzahlplanung**

Es handelt sich um eine Phase II-Studie, mit der die Effektivität einer innovativen Chemotherapiekomination, bestehend aus den Zytostatika Docetaxel, Oxaliplatin und Capecitabin, im Hinblick auf eine zukünftige Erprobung im Rahmen einer umfangreichen Phase-III-Studie abgeschätzt werden soll. Als primäres Zielkriterium dient hierbei die progressionsfreie Rate nach sechs Monaten (PFSR@6). Diesem Endpunkt wird der Vorzug gegenüber der objektiven Remissionsrate gegeben, da in rein palliativer Situation bei einem Tumor mit derart ungünstiger Prognose auch eine Stabilisierung des Tumolvolumens über einen längeren Zeitraum für den Patienten einen Gewinn darstellt. Betrachtet man etablierte Chemotherapiekominationen, bestehend aus einem Fluoropyrimidin und einem Platin-Derivat, zeigen sich beim inoperablen Magenkarzinom progressionsfreie Raten nach sechs Monaten von etwa 40%. Darauf basierend ließen sich die Alternativ- und Nullhypothese, sowie die, für die Fallzahlplanung benötigten,  $\alpha$ - und  $\beta$ - Fehler aufstellen.

#### Nullhypothese:

Die Kombinationschemotherapie aus Capecitabin, Oxaliplatin und Docetaxel ist weniger effektiv, als etablierte Chemotherapiekominationen aus einem Fluoropyrimidin und einem Platinderivat. Somit würde die Therapie mit der hier zu prüfenden Kombination TEX als nicht ausreichend effektiv angesehen, wenn die PFSR@6 bei 40% oder weniger läge.

Alternativhypothese:

Die Kombinationschemotherapie aus Capecitabin, Oxaliplatin und Docetaxel ist mindestens genauso effektiv, wie etablierte Chemotherapiekombinationen aus einem Fluorpyrimidin und einem Platinderivat. Die experimentelle Therapie würde als sehr aussichtsreicher Kandidat für eine weitere Erprobung (z.B. in einer vergleichenden Phase-III-Studie) angesehen, wenn die PFSR@6 55% oder mehr betrüge.

$\alpha$ -Fehler

Die Wahrscheinlichkeit, die experimentelle Therapie irrtümlich als vielversprechend zu beurteilen, obwohl die wahre Erfolgsrate unter 40% liegt ( $\alpha$ -Fehler), sollte nur 10% betragen.

$\beta$ -Fehler

Die Wahrscheinlichkeit, die Therapie irrtümlich als nicht hinreichend effektiv (< 40% Progressionsfreiheit nach sechs Monaten) zu verwerfen, obwohl die wahre PFSR viel versprechend (> 55%) ist, sollte nicht mehr als 20% betragen, entsprechend einer Power von 80%.

Gemäß diesen Parametern wurde, bezüglich Effektivität, eine Fallzahl von n=49 auswertbarer Patienten benötigt. Diese Fallzahl wurde berechnet, um mit guter Sicherheit eine Genauigkeit der ermittelten Ansprechraten unterhalb einer Abweichung von 15% zu erzielen.

### **3.10.2 Statistische Methoden**

Auswertungskategorien

Für die statistische Auswertung wurden zwei verschiedene Methoden angewendet. Zum einen die „Intent-to-treat“-Analyse und zum anderen die „Per-Protocol“-Analyse.

„Intent-to-treat“ bedeutet, dass die Daten aller Patienten, die mit der Absicht zur Behandlung in die Studie eingeschlossen wurden, auch ausgewertet werden, unabhängig davon, ob die Therapie planmäßig verabreicht werden konnte. Im Sinne dieses Prinzips, basiert die Berechnung der PFSR primär auf allen aufgenommenen Patienten. Für die Toxizitätsauswertung gingen alle Patienten, die mindestens eine Chemotherapieapplikation erhielten in die Auswertung ein.

Im Gegensatz dazu steht die „Per-Protocol“-Analyse, bei der lediglich die Patienten ausgewertet werden, die auch tatsächlich protokollgemäß behandelt wurden. Für eine Auswertbarkeit "Per-Protocol" bzgl. des primären Zielkriteriums war die vollständige Applikation von mindestens zwei Zyklen der Chemotherapiekombination erforderlich,

es sei denn, die Behandlung musste wegen eines massiven frühen Progresses abgebrochen werden.

Die Analyse aller Parameter erfolgte deskriptiv unter Angabe von Häufigkeiten, Mittelwerten, Medianen, Wertebereichen und Konfidenzintervallen. Die Betrachtung der Überlebenszeit und des progressionsfreien Intervalls erfolgte univariabel mit Hilfe der Life-Table-Methode nach Kaplan und Meier [52].

### **3.11 Datenschutz, Qualitätssicherung und Ethikkommission**

#### Datenmanagement

Die Eingabe der Daten erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Die Überprüfung der Richtigkeit der Daten erfolgte durch Range-, Validitäts-, Konsistenz- und entsprechende Crosschecks. Die validierten Daten wurden in einer Datenbank abgelegt. Alle patientenbezogenen Daten wurden in pseudonymisierter, verschlüsselter Form erfasst.

#### Qualitätssicherung

Um die Qualität der erhobenen Daten zu garantieren, fanden Monitoringbesuche statt. Dabei überprüfte ein unabhängiger Mitarbeiter der Studienzentrale die erhobenen Daten auf Vollständigkeit, Plausibilität und korrekte Übertragung von den Patientenakten auf die Dokumentationsbögen. Letzteres fand anhand eines Stichprobenplans statt, wobei die wesentlichen Selektionskriterien, sowie das primäre Zielkriterium der Studie zu 100% überprüft wurden, um dort ein Höchstmaß an Sicherheit für die Auswertung zu garantieren.

#### Ethikkommission

Vor Beginn der Prüfung musste das Studienprotokoll der, für den Studienleiter zuständigen, Ethikkommission zur Begutachtung vorgelegt werden. Die Studie durfte erst nach Vorliegen des Votums der Ethikkommission begonnen werden. Die Ethikkommission erteilte am 28.06.2007 eine zustimmende Bewertung, womit die klinische Prüfung beginnen konnte.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika und verabreichte Zyklen

Dieser Abschnitt bietet einen Überblick über das behandelte Patientenkollektiv und die Durchführung des Behandlungsplans.

#### Patientencharakteristika

Zwischen August 2007 und März 2009 konnten insgesamt 56 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Ein Patient war wegen Verletzung der Einschlusskriterien nach den Staginguntersuchungen wieder auszuschließen, womit sich eine „Intent-to-treat“-Population von 55 Patienten ergab. Zwei der 56 Patienten erhielten keine Therapie, daraus resultiert eine auswertbare Population von 54 Patienten.

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 12 Frauen und 43 Männern mit einem medianen Alter von 60 Jahren (29-81 Jahre) zusammen. Der Allgemeinzustand variierte zwischen ECOG 0, 1, und 2 (61, 35 und 4%), womit der Hauptanteil der Patienten über normale oder leicht eingeschränkte Leistungsfähigkeit verfügte. 32 Patienten hatten die Hauptlokalisation ihres Tumors im Magen und 22 in Bereich des gastroösophagealen Übergangs, bei einem Patienten fehlte diese Angabe. Das Tumorstadium bei Studieneinschluss war bei neun Patienten fortgeschritten und bei 38 metastasiert, wobei die häufigsten Metastasen im Bereich der Leber, der Lunge und der Lymphknoten lagen (fehlende Angabe bei acht Patienten). Bei 13 Patienten hatte eine primäre Tumorsektion stattgefunden. Eine ausführliche Übersicht über die Patientencharakteristika liefert Tabelle 12.

Tabelle 12: Patientencharakteristika

Charakteristik	n (ITT)	%
Anzahl der Patienten	55	
Geschlecht	♀12 ♂43	
Alter	60J (29-81J)	
Performance-Status		
· 0	33	61
· 1	19	35
· 2	2	4
Tumorlokalisation		
· Magen	32	59
· GÖÜ	22	41
Stadium	(8 keine Angabe)	
fortgeschritten	9	16
Metastasiert	38	69
· Leber	· 21	· 38
· Lymphknoten	· 40	· 73
· Lunge	· 10	· 18
· Knochen	· 4	· 7
· Andere	· 19	· 24

#### Verabreichte Zyklen

Ein Zyklus umfasste einen Zeitraum von 21 Tagen. Wobei die Verabreichung der Therapie nach dem in Abschnitt 3.7.1 beschriebenen Behandlungsplan erfolgte. Insgesamt konnten 302 Zyklen, mit einem Median von sechs Zyklen (1-17 Zyklen) pro Patient verabreicht werden. Jedoch wurden nicht alle Zyklen laut Behandlungsplan verabreicht, im Median wurden zwei Zyklen pro Patient (0-8 Zyklen) dosisreduziert und ein Zyklus (0-6 Zyklen) verspätet verabreicht. Die Hauptgründe für einen Studienabbruch waren progrediente Erkrankung oder Tod bei 31%, Toxizität bei 25%, sekundäre Resektion des Tumors bei 15% und Patientenwunsch bei 5% der Patienten. Eine ausführliche Auflistung zeigt Tabelle 13. 26 Patienten erhielten nach Abbruch der Studie eine Zweitlinientherapie. Dabei handelte es sich hauptsächlich um Kombinationstherapien mit Irinotecan und 5-Fluoruracil.

Tabelle 13: Gründe für Studienabbruch

<b>Gründe für Studienabbruch</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Progrediente Erkrankung/Tod	11	23
Tod auf Grund PD	1	2
Tod (keine PD)	4	7
Toxizität	14	25
Sekundäre Resektion	8	15
Einverständnis zurückgezogen	3	5
SAE	2	4
Lost to Follow up	2	4
Abweichung vom Studienprotokoll	0	0
Anderer Grund	8	15
Total	55	100

PD: progressive disease, SAE: severe adverse event

## 4.2 Toxizität

Ein Ziel dieser neuen Kombinationstherapie war es durch den Ersatz von infusionalem 5-FU durch Capecitabin, als orale Variante von Fluoruracil, eine weitestgehend ambulante Therapie zu ermöglichen. Hierbei war es von großer Bedeutung die unerwünschten Ereignisse zu dokumentieren, um die Durchführbarkeit dieser Dreifachchemotherapie als ambulantes Regime zu beurteilen.

### Unerwünschte Ereignisse (AE)

Grad 3/4 Toxizitäten (NCI-CTC Kriterien [\[49\]](#)) waren hauptsächlich Diarrhö bei 30%, Infektionen bei 17%, Übelkeit und Erbrechen bei 13 und 9% der Patienten. Hämatologische Toxizitäten waren mit einer Neutropenierate von 9% (Grad 3 und 4) und nur einem Fall von febriler Neutropenie eher gering ausgeprägt. Behandlungsassoziierte Todesfälle traten nicht auf. Die ausführliche Auflistung der Toxizitäten zeigt Tabelle 14. Insgesamt wurden 70 unerwünschte Ereignisse, mit einem Median von 1 [0-6] pro Patient, registriert.

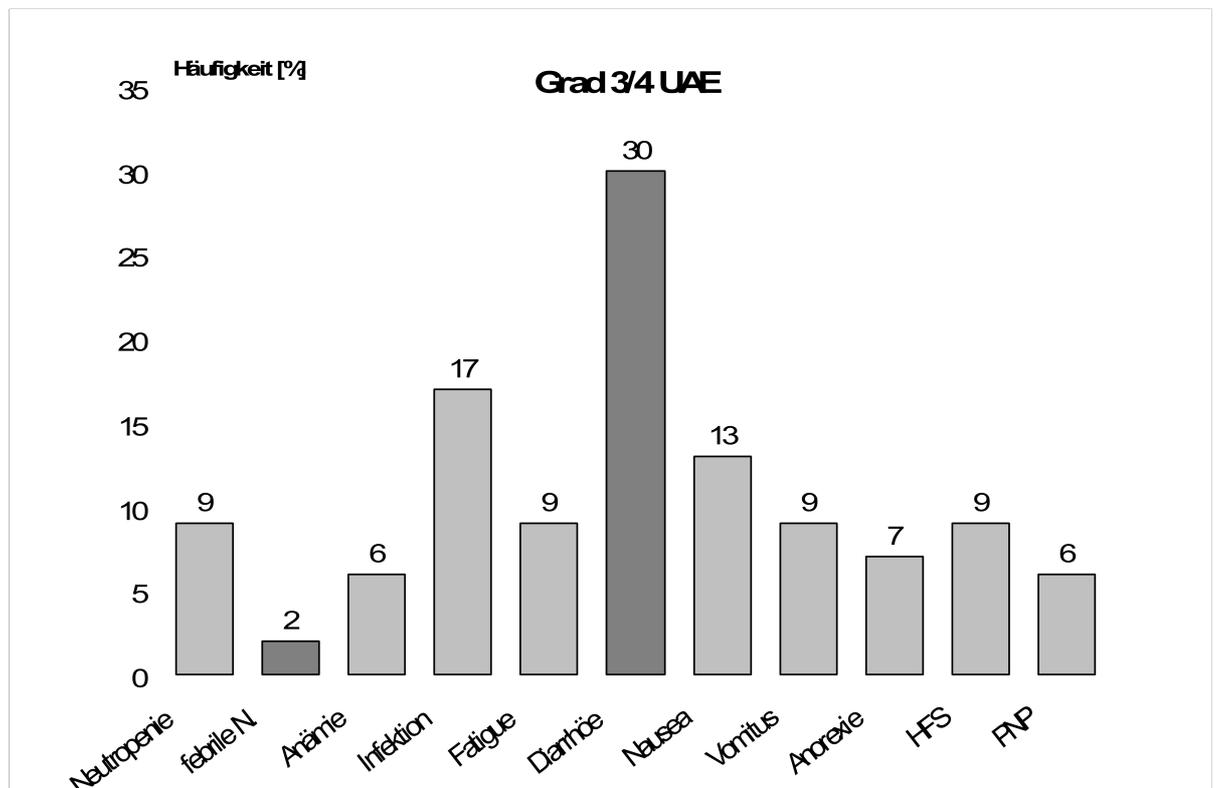


Abbildung 1: Grad 3/4 UAE

Tabelle 14: Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Wirkungen (Patientenanzahl n=54)	Alle Grade		Grad 3/4	
	N	%	n	%
Neutropenie	7	13	5	9
Febrile Neutropenie	1	2	1	2
Anämie	10	19	3	6
Infektion	23	43	9	17
Fatigue/Asthenie	38	70	5	9
Diarrhö	43	80	16	30
Nausea	42	78	7	13
Vomitus	24	44	5	9
Anorexie	20	37	4	7
Hand-Fuß-Syndrom	26	48	5	9
Neurotoxizität	35	65	3	6

#### Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE)

Die schweren unerwünschten Ereignisse wurden, wie in Abschnitt 3.8.2 aufgeführt, gesondert dokumentiert, da gerade diese ausschlaggebend für die ambulante Durchführbarkeit sind. Eine zu große Zahl schwerer Nebenwirkungen würde einer täglichen ärztlichen Kontrolle bedürfen und somit das ambulante Konzept infrage stellen. Insgesamt traten 70 SAE's bei 56% der Patienten auf. Eine Übersicht bietet Tabelle 15. Die häufigsten schweren unerwünschten Ereignisse waren Infektionen, Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö. Wobei die Diarrhö mit 26% der Patienten überdurchschnittlich häufig auftrat und deshalb in der Diskussion (Abschnitt 5) weiter erörtert wird.

Tabelle 15: Schwere unerwünschte Ereignisse

Anzahl der Patienten mit SAE und SAE insgesamt	n	%	n	%
alle SAE	30	56	70	6
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5	9	8	1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1	2	1	<1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2	4	2	<1
Psychiatrische Erkrankungen	1	2	2	<1
Erkrankungen des Nervensystems	1	2	1	<1
Herzerkrankungen	1	2	1	<1
Gefäßerkrankungen	2	4	3	<1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1	2	1	<1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17	31	31	3
Leber- und Gallenerkrankungen	2	4	3	<1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1	2	1	<1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1	2	1	<1
Allgemeine Erkrankungen/Beschwerden am Verabreichungsort	3	6	3	<1
Untersuchungen	8	15	11	1
Verletzung, Vergiftung, durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1	2	1	<1

### 4.3 Wirksamkeit

Die Wirksamkeit der getesteten Kombinationstherapie wurde anhand mehrerer Parameter untersucht. Zum einen wurde das Ansprechen des Tumors, zum anderen das Überleben der Patienten und insbesondere die progressionsfreie Zeit dokumentiert. 55 Patienten konnten mittels der „Intent-to-treat“-Analyse ausgewertet werden, in die „Per-protocol“-Analyse gingen 34 Patienten ein, wie im folgenden Abschnitt näher erläutert wird.

#### 4.3.1 Ansprechraten

Um von einem Ansprechen des Tumors zu sprechen, musste, nach den Kriterien in Abschnitt 3.9.3, zumindest eine Reduktion der Tumorgöße eintreten. Eine stabile Erkrankung, im Sinne stagnierender Tumorgöße über eine längere Zeit, stellt jedoch in einer palliativen Situation bereits einen Gewinn dar. Aus diesem Grund wurde als primärer Endpunkt die Progressionsfreiheit gewählt, welche komplettes und partielles Ansprechen, sowie die stabile Erkrankung mit einbezieht. Die Ergebnisse der Ansprechraten sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Die Gesamtansprechraten (ORR) lag bei 43% in der „Intent-to-Treat“ Population. Diese setzte sich aus zwei kompletten Remissionen (4%) und 21 partiellen Remissionen (39%) zusammen. Die partiellen Remissionen konnten in 15 Fällen nach neun Wochen bestätigt werden. Eine stabile Erkrankung wurde ebenfalls bei 39% aller eingeschlossenen Patienten erreicht. Bei 18% der Patienten trat ein Krankheitsprogress oder der Tod ein.

In der „Per-Protocol“-Population konnte eine Gesamtansprechraten von 44% und eine Erkrankungskontrolle, im Sinne von Tumorrückgang und stabiler Erkrankung, von 91% (31 Patienten) erreicht werden.

**Tabelle 16: Ansprechraten**

<b>Ansprechen</b>	<b>ITT n=54</b>	<b>%</b>	<b>PP n=34</b>	<b>%</b>
Komplette Remission	2	<b>4</b>	2	6
Partielle Remission	21	<b>39</b>	13	38
Stabile Erkrankung	21	39	16	47
Progressive Erkrankung/Tod	10	18	3	9

#### 4.3.2 Progressionsfreies Überleben

Primärer Endpunkt der Studie war die Rate des progressionsfreien Überlebens nach sechs Monaten. Wie Tabelle 17 zeigt, waren nach sechs Monaten noch 56,3% der Patienten ohne Progression, d.h. es konnte ein kompletter oder partieller Tumorrückgang oder zumindest eine stabile Erkrankung erreicht werden. Die Studie ist somit positiv im

Sinne der Hypothese, die eine minimale PFSR@6 von 55% fordert (3.10.1). Dies wird in der Diskussion (Abschnitt 5) ausführlicher erörtert.

Die Überlebensraten sind in Tabelle 17 dargestellt. Das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) lag in der „Intent-to-Treat“-Population, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Monaten, bei 6,9 Monaten (90% CI [5,5-8,6 Monate]). Betrachtet man die „Per-Protocol“ Population, zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,6 Monaten ein medianes progressionsfreies Überleben von sieben Monaten (90% CI [5,8-8,6]).

### 4.3.3 Gesamtüberleben

Zu den sekundären Endpunkten gehörte das mediane Gesamtüberleben. Wie schon in Abschnitt 3.9 beschrieben, sind Effekte auf das Gesamtüberleben nicht ausschließlich auf die hier geprüfte Therapie zurückzuführen, da teilweise eine Umstellung der Chemotherapie auf eine Zweitlinientherapie oder auch eine chirurgische Behandlung erfolgte. Da eine Erfassung der weiteren Therapie, im Sinne eines Follow-up, nicht vorgesehen war, liegen hierzu keine genauen Daten vor. Acht Patienten, davon eine komplette, eine partielle Remission und sechs stabile Erkrankungen, konnten einer sekundären Resektion zugeführt werden. Sie erreichten ein mPFS von 10,3 Monaten und ein mOS von 26 Monaten. Insgesamt lebten die Patienten im Median 13 Monate (90% CI [9,5-16,8 Monate]) nach Studieneinschluss in der ITT-Population und 14 Monate (90% CI [9,5-17,3]) in der per Protokoll-Population.

**Tabelle 17: Überlebensraten**

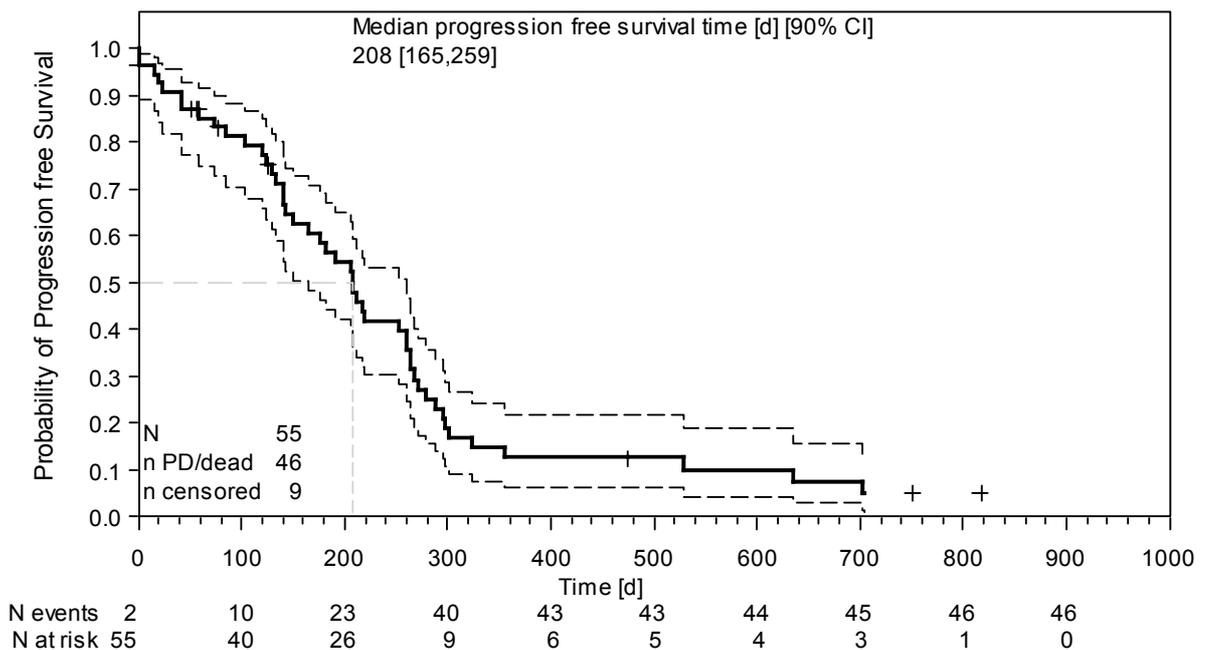
<b>Überlebensdaten</b>	<b>ITT n=55</b>	<b>90% CI</b>	<b>PP n=34</b>	<b>90% CI</b>
PFSR@6	<b>56,3%</b>	43,9-66,9	61,8%	45,9-74,3
mPFS	6,9 Monate	5,5-8,6	7 Monate	5,8-8,6
mOS	13 Monate	9,5-16,8	14 Monate	9,5-17,3

**PFSR@6 = 56,3% → Studie positiv im Sinne der Hypothese!**

### Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meyer [52]

Zur besseren Darstellung der Überlebensdaten wurde mit der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meyer gearbeitet. Abbildung 2 und Abbildung 3 zeigen Überlebenszeitkurven für das mediane progressionsfreie Überleben und das mediane Gesamtüberleben. Bei Kaplan-Meyer-Analysen handelt es sich nicht um die Darstellung der Überlebensdaten des behandelten Kollektives, sondern um eine, auf ein allgemeines Patientenkollektiv verallgemeinerte Überlebenszeitschätzung. Der Grundgedanke ist, dass, durch die wissenschaftliche Durchführung der Studie die Ergebnisse auf Patienten, die ebenfalls die Studienein- und -ausschlusskriterien erfüllen, verallgemeinert werden können. Somit ist es nun möglich anhand der Kurven Prognosen bezüglich der statistischen Überlebensdauer abzugeben.

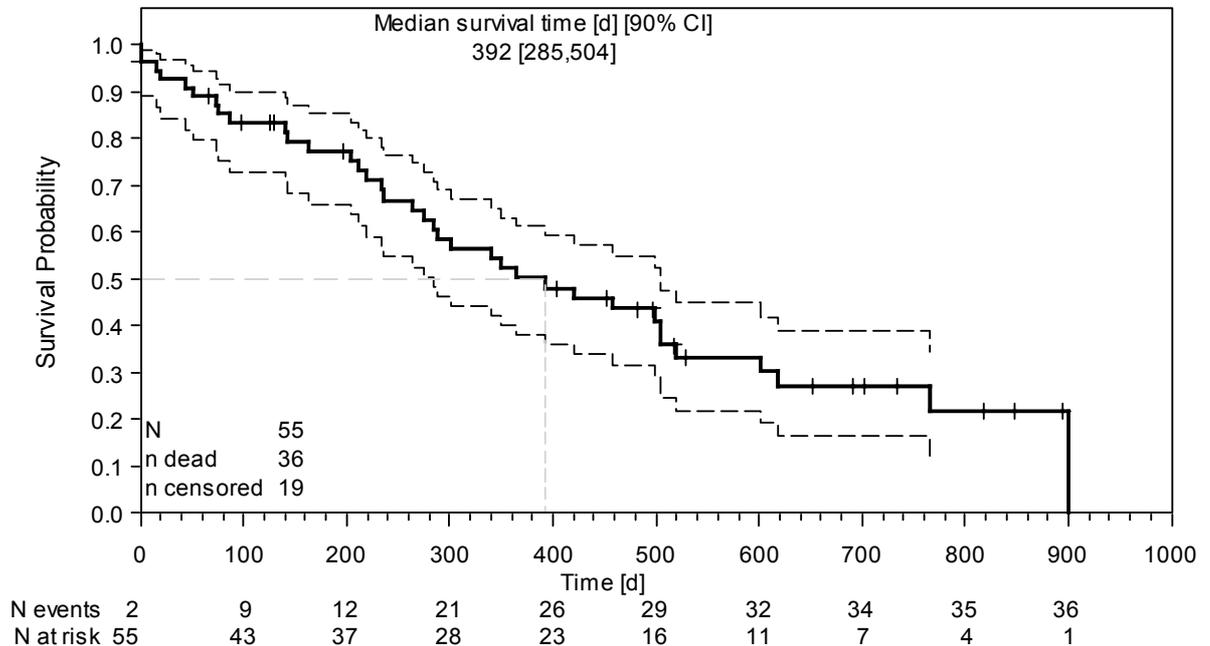
Es ist zu beachten, dass Kaplan-Meyer-Kurven im zeitlichen Verlauf an Genauigkeit abnehmen, da sich die Daten für die Überlebenszeitschätzung gegen Ende auf nur wenige Patientendaten stützen.



**Abbildung 2: Überlebenszeitanalyse für medianes progressionsfreies Überleben**

Abbildung 2 zeigt das progressionsfreie Überleben aufgetragen gegenüber der Zeit. Es zeigt sich ein steiler Kurvenabfall bis etwa 80% der Patienten in ein progressives Erkrankungsstadium übergehen und damit nicht mehr unter Risiko stehen. Danach flacht sich die Kurve stark ab, was jedoch nicht gleichbedeutend ist mit einer Stagnation der Progression nach etwa 300 Tagen, sondern die geringe Patientenzahl und die daraus resultierende Ungenauigkeit der Analyse widerspiegelt.

Der vordere Teil der Kurve lässt jedoch recht zuverlässige Prognosen für Progressionsfreiheit zu. Es zeigt sich eine 50%-ige Wahrscheinlichkeit für Progressionsfreiheit nach 208 Tagen.



**Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse für medianes Gesamtüberleben**

Abbildung 3 lässt sich nach dem gleichen Prinzip auswerten. Hier ist die Wahrscheinlichkeit zu überleben gegen die Zeit aufgetragen. Diese Kurve zeigt einen flacheren Verlauf, als die Kurve für das progressionsfreie Überleben. Dies ist zum einen dadurch bedingt, dass Patienten mit progressiver Erkrankung unterschiedlich lang weiterleben und zum anderen durch verschiedene Zweitlinientherapien die nach Tumorprogression an die Studien angeschlossen wurden. Auch diese Kurve wird im zeitlichen Verlauf immer ungenauer, bedingt durch die wenigen Patienten unter Risiko.

Möchte man nun eine Prognose für das Gesamtüberleben stellen zeigt sich, dass nach 392 Tagen 50% der Patienten gestorben sind.

## 5 Diskussion

Wie schon in der Rationale für diese Studie beschrieben wurde, lassen sich durch die Ergänzung von Docetaxel zu platin- und fluorpyrimidinbasierten Regimen (DCF-Schema) bei der Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms, die Ansprechraten, sowie die Überlebensdaten steigern. Die gesteigerte Wirksamkeit geht allerdings mit stark verminderter Tolerabilität [2] einher.

Durch den Austausch von Cisplatin gegen Oxaliplatin konnte die Rate an schweren Nebenwirkungen erheblich gesenkt werden, ohne die Effektivität zu beeinflussen. Dies zeigte unter anderem ein Studie von Al-Batran et al. [51]. Die Gruppe um Cunningham et al. bestätigte in der REAL-2-Studie [3] diese Ergebnisse und konnte zusätzlich eine vergleichbare Wirksamkeit von Capecitabin und infusionalem Fluoruracil zeigen. Diese Daten basierten jedoch nicht auf Dreifachkombinationen mit einem Taxan. Hierzu existieren ebenfalls einige Untersuchungen, die auf verschiedene Weise versuchten, die Verträglichkeit des DCF-Schemas zu verbessern.

In der vorliegenden Studie wurde ein ambulant durchführbares Konzept mit Docetaxel, Oxaliplatin und Capecitabin (TEX-Schema) untersucht und die folgende Diskussion soll, wie schon im vorangegangenen Abschnitt, die Ergebnisse geteilt nach Wirksamkeit und Toxizität, vergleichend zu DCF und FLOT und ähnlichen Kombinationschemotherapieregimen, kritisch betrachten.

### Patientenkollektive

Zunächst werden im Sinne der Vergleichbarkeit der Studien die Studiendesigns und die Patientenkollektive näher betrachtet. Van Cutsem et al. [2] prüften in einer randomisierten Phase II/III Studie bei 445 Patienten das DCF- gegen das CF-Schema (Cisplatin und 5-Fluoruracil), wobei 221 Patienten im DCF-Arm ausgewertet werden konnten. Das mediane Alter betrug 55 Jahre und die Patienten waren mit einem ECOG-Status von 0 bis 1 in einem vergleichsweise guten Zustand. Das Verhältnis von Magenkarzinomen zu Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs betrug 96% zu 3%, wobei sich 96% aller Patienten in einem metastasierten Stadium befanden.

Tabelle 18 Literaturübersicht Patientencharakteristika

Autor	Regime	Patienten	med. Alter [Jahre]	Magen-Ca/ AEG [%]	ECOG
Van Cutsem et al.	DCF	221	55	96/3	0-1
Al-Batran et al.	FLOT	54	60	52/44	0-3
Lorenzen et al.	T-PLF	60	56	100/0	0-1
Anderson et al.	DOC	21	65	0/100	n.k.
	TEX	55	60	60/40	0-2

Die Gruppe um Al-Batran untersuchte eine Kombinationstherapie im Rahmen des FLOT-Schemas [\[53\]](#) (infusionales Fluoruracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel.) und zeigte ähnliche Effektivität, bei verminderter Toxizität im Vergleich zum DCF-Schema. Bei der Untersuchung von Al-Batran et al. [\[53\]](#) handelte es sich um eine einarmige, unizentrische Studie mit 54 auswertbaren Patienten. Das mediane Alter lag bei 60 Jahren, wobei 83% einem ECOG-Status von 0 bis 1 auswiesen, aber auch 15% mit schlechterem Allgemeinzustand (ECOG 2-3) eingeschlossen wurden. Mit 52% Magenkarzinomen und 44% Karzinomen des distalen Ösophagus lag eine relativ homogene Population vor. Auch hier befand sich der Hauptteil der Patienten in einem metastasierten Stadium (93%).

In der GASTRO-TAX-Studie untersuchten Lorenzen et al. [\[54\]](#) das T-PLF-Schema, eine Kombinationstherapie bestehend aus Docetaxel, Cisplatin, infusionalem 5-FU und Leucovorin. Es wurden 60 Patienten mit lokal fortgeschrittenem (40%) oder metastasiertem (60%) Magenkarzinom eingeschlossen, AEG-Tumore waren nicht zugelassen. Die Patienten befanden sich alle in gutem oder sehr gutem Allgemeinzustand (75% ECOG 0 und 25% ECOG 1) und waren im Median 53 Jahre alt (25-75 Jahre). Anhand dieser Vorinformationen zeigt sich schon eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Daten zu den bereits vorgestellten Studien. Gerade die Beschränkung auf Magenkarzinome und der niedrigere Anteil an metastasierten Stadien muss bei einem Vergleich der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Eine weitere Studiengruppe um Anderson et al. [\[55\]](#) untersuchte eine, dem TEX-Schema sehr ähnliche Kombinationstherapie. Diese besteht ebenfalls aus Docetaxel, Oxaliplatin und Capecitabin und soll hier unter dem Namen DOC-Schema vergleichend betrachtet werden. Da die Daten zu dieser Untersuchung lediglich in Form eines Abstrakts vorliegen, ist eine detaillierte Betrachtung der Patientencharakteristika nicht möglich. Es wurden jedoch 21 Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen. Das mediane Alter betrug 65 Jahre und lag damit sogar leicht über den zuvor genannten Studien. Eine eingeschränkte Vergleichbarkeit resultiert jedoch aus dem ausschließlichen Einschluss von Patienten

mit AEG-Tumoren. Auch die geringe Fallzahl ist bei den weiteren Ausführungen zu beachten, welche statistisch gesehen keine zuverlässigen Aussagen liefern kann. Ein Trend ist den Daten jedoch sicherlich zu entnehmen.

Die vorliegende TEX-Studie ist eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie mit 55 auswertbaren Patienten. Mit einem medianen Alter von 60 Jahren, einem ECOG-Status von 0 bis 2, einen ausgeglichenen Verhältnis von Magen und distalen Ösophaguskarzinomen, die zu 67% metastasiert waren, zeigt sich eine gute Vergleichbarkeit mit den genannten Studien. Jedoch waren die Patienten der DCF-Studie in besserem Allgemeinzustand und ein größerer Anteil der Karzinome lag im Bereich des Ösophagus. Einschränkend muss natürlich erwähnt werden, dass die Validität der Ergebnisse aus der randomisierten DCF-Studie mit deutlich mehr Patienten als höher angesehen werden muss.

### Behandlungspläne

Die Dosierungen der Chemotherapeutika in den verschiedenen Studien zeigen erhebliche Unterschiede. Einen Überblick bietet Tabelle 19.

**Tabelle 19: Übersicht zu Behandlungsplänen**

DCF	FLOT	T-PLF	DOC	TEX
D 75 mg/m <sup>2</sup> Tag 1	D 50 mg/m <sup>2</sup> Tag 1	D 50/40 mg/m <sup>2</sup> Tag 1,15,29	D 35 mg/m <sup>2</sup> Tag 1+8	D 35 mg/m <sup>2</sup> Tag 1+8
Cis 75 mg/m <sup>2</sup> Tag 1	O 85 mg/m <sup>2</sup> Tag 1	Cis 50/40 mg/m <sup>2</sup> Tag 1,15,29	O 50 mg/m <sup>2</sup> Tag 1+8	O 70 mg/m <sup>2</sup> Tag 1+8
5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> Tag 1-5	5-FU 2600/m <sup>2</sup> L 200 mg/m <sup>2</sup> Tag1	5-FU 2000 mg/m <sup>2</sup> L 500/200 mg/m <sup>2</sup> Tag1,8,15,22,29,36	C 750 mg/m <sup>2</sup> 2x/d über 10 Tage	C 800 mg/m <sup>2</sup> 2x/d über 15 Tage
ZL: 4 Wochen	ZL: 2 Wochen	ZL: 8 Wochen	ZL: 3 Wochen	ZL: 3 Wochen

*D:Docetaxel; T:Taxan; P:Platin; L:Leukovorin; F:5-FU; Cis:Cisplatin; O:Oxaliplatin; C:Capecitabin; ZL: Zykluslänge*

Im direkten Vergleich des DCF-Schemas zum T-PLF-Schema sind die drei Hauptchemotherapeutika Docetaxel, Cisplatin und 5-FU ähnlich dosiert. Der Unterschied zum DCF-Schema liegt jedoch nicht nur in der Hinzunahme von Leukovorin; sondern im Wesentlichen in der Veränderung des Applikationsintervalls. Der acht-wöchige Zyklus des T-PLF-Schemas bei dem der letzte Therapietag am Tag 29 liegt, bedingt eine anschließende dreiwöchige Pause bis zum Beginn des nächsten Zyklus. Wie sich diese

Unterbrechung auf Wirksamkeit und Toxizität auswirkt, wird im Folgenden näher betrachtet.

Das FLOT-Schema unterscheidet sich zum einen durch eine kumulativ höhere Dosis von Docetaxel durch den zwei-wöchigen Rhythmus, durch die zusätzliche Gabe von Leukovorin zu 5-FU, vor allem aber durch den Austausch von Cisplatin gegen Oxaliplatin. Die Oxaliplatindosis nimmt in den hier zu vergleichenden Studien einen Mittelwert zwischen dem DOC-Schema und dem hochdosierten TEX-Schema ein. Alle anderen Regime sind zwar ambulant durchführbar, bei T-PLF- und FLOT Schema sind jedoch zu den Therapietagen stationäre Aufenthalte notwendig.

Das DOC-Schema von Anderson et al. [55] ist wie das TEX-Schema eine Kombination von Docetaxel, Oxaliplatin und Capecitabin. Die beiden Regime unterscheiden sich zum einen in der Oxaliplatindosis, die mit 300 mg/m<sup>2</sup> kumulativ nach acht Wochen dem FLOT-Schema ähnelt und im Vergleich zum TEX-Schema mit 420 mg/m<sup>2</sup> vergleichsweise gering dosiert ist. Auch in der Capecitabinosis zeigen sich deutliche Unterschiede. Auch hier ist das TEX-Schema deutlich höher dosiert, was durch die etwas höhere Tagesdosis und durch die längere Einnahmedauer, bei gleicher Zykluslänge bedingt ist.

Durch verschiedenen Applikationsintervalle ist ein Vergleich auf den ersten Blick schwierig. Zum direkten Vergleich eignet sich die Darstellung nach der Berechnung der kumulativen Gesamtdosis nach acht Wochen (Tabelle 20). Hier zeigen sich doch deutliche Unterschiede der Dosierungen und Zykluslängen.

**Tabelle 20: Kumulative Gesamtdosis nach acht Wochen**

DCF	FLOT	T-PLF	DOC	TEX
D 150 mg/m <sup>2</sup>	D 200 mg/m <sup>2</sup>	D 150/120 mg/m <sup>2</sup>	D 210 mg/m <sup>2</sup>	D 210 mg/m <sup>2</sup>
Cis 150 mg/m <sup>2</sup>	O 340 mg/m <sup>2</sup>	Cis 150/120 mg/m <sup>2</sup>	O 300 mg/m <sup>2</sup>	O 420 mg/m <sup>2</sup>
5-FU 10.000 mg/m <sup>2</sup>	5-FU 10.400/m <sup>2</sup> L 800 mg/m <sup>2</sup>	5-FU 12.000 mg/m <sup>2</sup> L 3000/1200 mg/m <sup>2</sup>	C 45.000 mg/m <sup>2</sup>	C 75.000 mg/m <sup>2</sup>

*D:Docetaxel; T:Taxan; P:Platin; L:Leukovorin; F:5-FU; Cis:Cisplatin; O:Oxaliplatin; C:Capecitabin; Wdh: Wiederholung*

Betrachtet man die Behandlungspläne der verschiedenen Schemata nach der ambulanten Durchführbarkeit, zeigt sich beim DCF-Schema mit einer fünf-tägigen 5-FU-Dauerinfusion der längste Klinikaufenthalt von mindestens sechs Tagen. Bei FLOT und T-PLF ist ebenfalls für die 5-FU-Gabe als 24h-Dauerinfusion eine stationäre Aufnahme

nötig, die sich auf minimal 2 Tage ausdehnt. Lediglich das DOC- und das TEX-Schema sind komplett ambulant durchführbar, da Docetaxel und Oxaliplatin als ein- bis zwei-stündige Infusion verabreicht werden. Die Capecitabineinnahme erfolgte zu Hause zu den Mahlzeiten, was den Patienten, solange sie sich in ausreichendem Gesundheitszustand befanden, eine ungestörte Therapie im häuslichen Umfeld ermöglichte.

### Wirksamkeit

Bei derart verschiedenen Therapieregimen stellt sich natürlich die Frage nach Unterschieden in der Wirksamkeit. Zunächst soll die Betrachtung des Tumoransprechens erfolgen. Dies wird in Tabelle 21 dargestellt.

**Tabelle 21: Vergleich zur Wirksamkeit**

Autor	Regime	Patienten	ORR [%]	mPFS [Monate]	mOS [Monate]
Van Cutsem et al.	DCF	221	37	5,6 (TTP)	9,2
Al-Batran et al.	FLOT	54	57,7	5,2	11,1
Anderson et al.	DOC	21	43	nk	11
Lorenzen et al.	T-PLF	60	47	9,4 (TTP)	15,1
	TEX	55	43	6,9	13

*Regime: siehe Abkürzungsverzeichnis; nk: not known*

Die niedrigste Ansprechrate erreichte die DCF-Studie mit 37%. Dies kann zum einen in der Zyklusdauer von vier Wochen begründet sein. Da die Therapie mit Docetaxel und Cisplatin lediglich an Tag eins erfolgte, könnte in dem langen therapiefreien Intervall eine Erholung der Tumorzellen resultieren. Zum anderen könnte auch die vergleichsweise geringe kumulative Dosis von Docetaxel und Cisplatin dafür verantwortlich sein. Dagegen spricht jedoch, dass Lorenzen et al. [54] mit dem T-PLF-Schema und nahezu gleichen kumulativen Dosen eine um 10% höhere Ansprechrate zeigen konnten. Hier erfolgte trotz der langen Zyklusdauer von acht Wochen eine kontinuierlichere Therapie mit Docetaxel und Cisplatin und auch 5-FU, um lange Therapiepausen zu vermeiden. Hinzu kommt die zusätzliche Leukovoringabe, die ebenfalls zu den besseren Ansprechraten beigetragen haben dürfte. Leukovorin ist die aktive Form der Folsäure und wirkt über eine Hemmung der Thymidilat-Synthase synergistisch mit 5-Fluoruracil. Die FLOT-Studie erreichte mit 57,7%, von den hier zu vergleichenden Studien, die höchste Ansprechrate. Gründe dafür könnten beispielsweise im Einsatz von Oxaliplatin statt Cisplatin, oder in der zusätzlichen Therapie mit Leukovorin, und dem resultierenden Synergismus mit 5-FU liegen. Zu dem war bei Al-Batran et al. [53] die Zykluslänge mit zwei Wochen am kürzesten, wodurch die Erholungszeiten für die Tumorzellen minimiert werden konnten.

Die Ansprechraten der DOC- und der TEX-Studie lagen mit 43% im Mittelfeld, jedoch mehr als 10% unterhalb der FLOT-Studie.

Wenn man von einer schlechteren Ansprechrate auf eine schlechtere Wirksamkeit der Kombinationstherapie schließen wollte, so müsste sich dies auch in den Überlebensdaten widerspiegeln. Vergleicht man jedoch die Daten für das mediane progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben, zeigt sich ein Vorteil für die TEX-Studie. Mit einem mPFS von 6,9 Monaten und einem mOS von 13 Monaten liegen die Daten über denen der DCF (TTP 5,6 Monate; mOS 9,2 Monate)- und FLOT-Studie (mPFS 5,2 Monate; mOS 11,1 Monate). Gründe hierfür könnten zunächst in einer günstigeren Kombination der Chemotherapeutika liegen. Die lang andauernde Einnahme von Capecitabin (15 Tage durchgehend pro Zyklus), welches vor allem eine Wachstumshemmung verursacht, könnte den positiven Einfluss auf das mPFS erklären. Außerdem ist denkbar, dass die Möglichkeit der ambulanten Therapie einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität und den Überlebenswillen bewirkt und somit auch einen Beitrag zum verlängerten Gesamtüberleben leistet. Auf die Untersuchung der Lebensqualität wird am Ende der Diskussion noch genauer eingegangen.

Zusammenfassend lässt sich über die Wirksamkeit der, in dieser Studie untersuchten Kombinationschemotherapie zumindest eine Gleichwertigkeit zum DCF- als auch zum FLOT-Schema erkennen. Bezüglich der Überlebensdaten scheint die TEX-Kombination sogar überlegen zu sein. Hinsichtlich der Fragestellung dieser Studie ist hier die Alternativhypothese mit einer PFSR@6 von 56,3% erfüllt. Womit die Therapie in Form des TEX-Schemas als aussichtsreiche Therapieform angesehen werden muss und eine weitere Untersuchung in einer Phase-III-Studie zu unterstützen wäre.

### Toxizität

Die Wirksamkeit ist, gerade in einem palliativen Therapiekonzept, jedoch nicht alles. Bei kurativen Ansätzen können zu Gunsten der Heilung wesentlich höhere Toxizitäten in Kauf genommen werden. In der Palliation soll die gewonnene Zeit jedoch auch lebenswert sein und somit muss ein ausgewogenes Maß zwischen Toxizität und Wirksamkeit der Therapie gefunden werden. Dies war einer der Hauptkritikpunkte der DCF-Studie. Mit einer Rate von 82% Grad 3 und 4 Neutropenie und 29% febrilen Neutropenien ist dieses Schema sehr toxisch und bedingt dadurch verlängerte stationäre Aufenthalte und erhöht das Risiko für lebensbedrohliche Infektionen. Die Entwicklung neuer Therapieregime diene deshalb der Reduktion der Toxizität. Eine Übersicht der Toxizitäten bietet Tabelle 22.

Tabelle 22: Übersicht zu Toxizitäten

Toxizität 3 / 4°	DCF [%]	FLOT [%]	T-PLF [%]	DOC [%]	TEX [%]
Neutropenie	82	48,1	22	19	9
Ferbile Neutropenie	29	1,9	5	9,5	2
Nausea / Vomitus	28	9,3	16	14,2	21
Diarrhö	19	14,8	20	19	30
Neurotoxizität	8	9,3	3	nk	6

*Regime: siehe Abkürzungsverzeichnis; nk: not known*

Das T-PLF-Schema, was zunächst dem DCF-Protokoll sehr ähnlich scheint, zeigte gerade bei den in der Kritik stehenden Punkte Neutropenie und ferbile Neutropenie, eine deutliche Reduktion der Toxizität. Dies lässt sich, bei gleicher Chemotherapeutikakombination lediglich durch die veränderte Applikationsintervall und Dosisunterschiede erklären. Demzufolge scheint eine niedrigere Einzeldosis von Docetaxel und Cisplatin in Kombination mit kürzeren Abständen zwischen den einzelnen Gaben deutlich besser verträglich zu sein. Bei der 5-FU-Gabe zeichnet sich ab, dass eine infusionale Gabe über mehrere Tage toxischer ist, als eine Einmalgabe, gefolgt von einer mindestens einwöchigen Pause.

Diese These lässt sich auch auf die FLOT-Studie übertragen. Hier konnte die Neutropenierate bereits auf die Hälfte (48,1%) reduziert werden und die Rate an ferbilen Neutropenien war mit nur einem Fall nahezu vernachlässigbar.

Betrachtet man hingegen die beiden Regime mit der oralen 5-FU-Variante (TEX und DOC), welche mit einer kontinuierlichen Gabe über 10 bis 14 Tage arbeiten, zeigten sich noch bessere Ergebnisse. Mit nur 9% Grad 3 und 4 Neutropenie in der TEX-Studie und ebenfalls nur einem Fall ferbiler Neutropenie waren diese Nebenwirkungen wenig relevant. Der Hauptfaktor für die hohen Raten Neutropenien beim DCF-Schema scheint, aus diesem Vergleich hervorgehend, vor allem an der hohen Einzeldosis von Docetaxel und in der Kombination mit Cisplatin zu liegen.

Die Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen (Grad 3/4), die in der DCF-Kombination noch 29% betrug, konnte in der TEX-Studie (21%) zwar reduziert werden, die Werte lagen in den anderen Studien zwischen 9,3 und 16% jedoch deutlich niedriger. Eine Begründung könnte die vergleichsweise hohe Platineinzeldosis beim TEX-Schema sein.

Der zu vermutende Anstieg von Grad 3 und 4 Polyneuropathien, beim Ersatz von Cisplatin (8%) durch Oxaliplatin, konnte weder in der FLOT- (9,3%) noch in der TEX-Studie (6%) nachgewiesen werden. Die Studie von Anderson et al. [\[55\]](#) lieferte hierzu leider kein Ergebnis.

Betrachtet man das Auftreten von schweren Diarrhöen zeigt sich, trotz einer Verminderung aller sonstigen Toxizitäten gegenüber dem DCF-Schema, eine Erhöhung der Rate

auf 30%. Die Diarrhö stellt die häufigste schwerwiegende Arzneimittelreaktion in dieser klinischen Prüfung dar. In allem Fällen war die Hospitalisierung die Begründung für ein schwerwiegendes Ereignis. In einem Fall wurde die Diarrhö zusätzlich auch als lebensbedrohlich (Grad 4) beschrieben. Alle Patienten haben sich von der Diarrhö aber vollständig erholt. Eine Erklärung wäre der Einsatz von Capecitabin statt infusionalem Fluoruracil, da die orale Einnahme die Toxizität im Darm verstärken könnte. Dagegen spricht allerdings das Ergebnis der Studie von Anderson et al. [55] mit einer Diarrhörate von 19%. Auch der Einsatz von Oxaliplatin statt Cisplatin könnte dafür verantwortlich sein. Denn auch schon die REAL-2-Studie von Cunningham et al. [3] zeigte eine Erhöhung der Diarrhörate durch den Einsatz von Oxaliplatin. Die Rate von 9,3% in der FLOT-Studie spricht allerdings zunächst gegen dieses Argument. Die kumulative Dosis für Oxaliplatin nach acht Wochen ist jedoch beim FLOT-Schema mit 340 mg/m<sup>2</sup> deutlich niedriger als beim TEX-Schema mit 420 mg/m<sup>2</sup>.

## 6 Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigten sich in der TEX-Studie, im Vergleich zum DCF-Schema, bessere Daten zur Wirksamkeit. Gerade das Gesamtüberleben konnte um 4 Monate gesteigert werden, was beim metastasierten Magenkarzinom einen gewaltigen Fortschritt bedeutet.

Auch im Bereich der Toxizität zeigte die vorliegende Studie eine enorme Reduktion von Grad 3 und 4 Neutropenie und febriler Neutropenie. Es ist zu betonen, dass dieses Ergebnis ohne den standardisierten Einsatz von Granulozytenkolonie stimulierenden Faktoren (G-CSF) erfolgte. Die vergleichsweise hohen Raten an gastrointestinalen Nebenwirkungen mit Übelkeit und Erbrechen, sowie der hohen Diarrhörate könnten in Zusammenhang mit der relativ hohen Einzeldosis von Oxaliplatin stehen und sollten in einer sich eventuell anschließenden und Phase-III-Studie weiter beobachtet werden, um weitere Auslöser oder Störfaktoren (Confounder) aufzudecken.

Ein Vorteil dieser Studie ist ihre ambulante Durchführbarkeit. Die gewonnene Zeit durch die palliative Therapie kann von den Patienten im häuslichen Umfeld verbracht werden und ist nicht mit, durch die Therapie vorprogrammierten, langen Krankenhausaufenthalten verbunden. Die Annahme der Lebensqualitätssteigerung konnte hier jedoch nicht bewiesen werden, da keine Messung dieser stattfand. Lebensqualität ist ein schwer zu messender Faktor, der routinemäßig in großen Phase-III-Studien mit Hilfe standardisierter Fragebögen erfasst wird. Auch im Zuge der DCF-Studie wurde die Lebensqualität erfasst. Hier zeigte sich überraschenderweise, trotz hoher Nebenwirkungsraten, keine Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zu den Patienten die nur mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden und deutlich weniger Nebenwirkungen erlitten [2]. Hier stellt sich die Frage, ob eine nebenwirkungsarme und klinikferne Therapieform überhaupt mit einer Steigerung der Lebensqualität korreliert. Möglicherweise assoziiert ein Patient in einem palliativen Erkrankungsstadium gerade mit dem Klinikaufenthalt und dem Auftreten von Nebenwirkungen eine hohe Wirksamkeit der Therapie und damit verbunden neue Hoffnung die Erkrankung zu kontrollieren. Das ambulante Konzept wurde von den Patienten der TEX-Studie sehr positiv aufgenommen. Jedoch sollte in einer Phase-III-Studie auch die Lebensqualität, zur Klärung dieser Frage, untersucht werden.

Ein zunehmend an Bedeutung gewinnender Faktor für die Praktikabilität einer Chemotherapie stellt deren Wirtschaftlichkeit dar. Die Patienten wurden lediglich für die Infusionen von Oxaliplatin und Docetaxel an den beiden vorgesehenen Tagen und für eventuell nötige Untersuchungen in eine hämatologisch-onkologische Ambulanz einbe-

stellt. Neben den Vorteilen für den Patienten, zeigt sich eine enorme Kostenersparnis gegenüber stationären Konzepten. Obwohl die infusionalen Varianten von Fluoruracil günstiger sind, als das oral verabreichte Capecitabin, steht dies in keinem Verhältnis zum Kostenvorteil einer ambulanten Therapie.

Abschließend kann festgestellt werden, dass es sich bei der Kombinationschemotherapie mit Docetaxel, Oxaliplatin und Capecitabin nach dem TEX-Schema um eine effektive und sichere antitumorale Therapie handelt. Dieses ambulante Konzept sollte, gerade im Kontext des Kostendruckes moderner Krankenhäuser, in einer Phase-III-Studie weiter untersucht werden, um die Wirksamkeit zu bestätigen, weitere Erkenntnisse über die Toxizität und Lebensqualität zu erlangen und eine Marktzulassung für das lokal fortgeschrittene und/oder metastasierte Magenkarzinom zu erreichen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K. *Kompendium Internistische Onkologie Band 2*, 4. Aufl. Springer Verlag, Berlin, 2006, S.3737-3745.
2. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, C B. 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(31):4991-7.
3. Cunningham D, Starling N, S R. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358 (1):36-46.
4. Kang YK, Kang WK, DB S. 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;20 (4):666-73.
5. Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K, BM. K, U. W. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland - Entwicklungen der Prävalenzen zwischen 1990-2010: Robert Koch Institut. 2010:29-36.
6. Moehler M. , Al-Batran S, Andus T. , Anthuber M. , Arends J. , Arnold D. , et al. S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. *Z Gastroenterol* 2011;49:461 - 531
7. Hornig D, Hermanek P, FP G. The Significance of the Extent of Proximal Margins of Clearance in Gastric Cancer Surgery. *Scnad J Gastroenterol* 1987;22:69-71.
8. Hermans J, Bonenkamp JJ, MC B. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11 (8):1441-47.
9. Bozzetti F, Marubini E, G B. Total versus subtotal gastrectomy: surgical morbidity and mortality rates in a multicenter Italian randomized trial. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1997;226 (5):613-20.
10. Siewert JR, Bottcher K, HJ S. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998;228 (4):449-61.
11. Wagner PK, Ramaswamy A, J. R. Lymph node counts in the upper abdomen: anatomical basis for lymphadenectomy in gastric cancer. *Br J Surg* 1991;78 (7):825-27.
12. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, M N. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11-20.
13. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol* 2007;Vol 25(No. 18S (June 20 Supplement))(ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 2007):4510.
14. Biffi R, Fazio N, F L. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2010;16 (7):868-74.
15. Earle CC, JA M. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999;35 (7):1059-64.

16. Mari E, Floriani I, A T. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000;11 (7):837-43.
17. Panzini I, Gianni L, PP F. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori* 2002;88 (1):21-27.
18. Gebski V, Burmeister B, BM S. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis *Lancet Oncol* 2007;8 (3):226-34.
19. Kim MM, Mansfield PF, P D. Chemoradiation therapy for potentially resectable gastric cancer: clinical outcomes among patients who do not undergo planned surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71 (1):167-72.
20. Zhang ZX, Gu XZ, WB Y. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) - report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42 (5):929-34.
21. Tepper J, Krasna MJ, D N. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26 (7):1086-92.
22. Walsh TN, Noonan N, D H. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335 (7):462-67.
23. Sauer R. *Strahlentherapie und Onkologie*: Urban & Fischer, 2010.
24. Ajani JA, Winter K, GS O. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response *J Clin Oncol* 2006;24 (24):3953-58.
25. MacDonald J, Smalley SR, J B. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-30.
26. Henning GT, Schild SE, SL S. Results of irradiation or chemoradiation for primary unresectable, locally recurrent, or grossly incomplete resection of gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46 (1):109-18.
27. Hartgrink HH, Putter H, E KK. Value of palliative resection in gastric cancer. *Br J Surg* 2002;89 (11):1438-43.
28. Homs MY, Steyerberg EW, WM E. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004;364 (9444):1497-504.
29. Hosono S, Ohtani H, Y A. Endoscopic stenting versus surgical gastroenterostomy for palliation of malignant gastroduodenal obstruction: a meta-analysis *J Gastroenterol* 2007;42 (4):283-90.
30. Jeurnink SM, van Eijck CH, EW S. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2007;7:18.
31. Du J, Li J, Y L. Laparoscopically-assisted palliative total gastrectomy in patients with stage IV or metastatic gastric cancer: is it worthwhile? . *Hepatogastroenterology* 2008;55 (86 - 87):1908-12.
32. Hashimoto K, Mayahara H, A T. Palliative radiation therapy for hemorrhage of unresectable gastric cancer: a single institute experience. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135 (8):1117-23.

33. Kunisaki C, Makino H, R T. Impact of palliative gastrectomy in patients with incurable advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 2008;28 (2B):1309-15.
34. Tey J, Back MF, TP S. The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67 (2):385-88.
35. Bang YJ, Van Cutsem E, A F. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376 (9742):687-97.
36. Dank M, Zaluski J, C B. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19 (8):1450-57.
37. Koizumi W, Narahara H, T H. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008;9 (3):215-21.
38. Van Cutsem E. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in firstline human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) - positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 2009;27:15s.
39. Glimelius B, Ekstrom K, K H. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997;8 (2):163-68.
40. Murad AM, Santiago FF, A P. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993;72 (1):37-41.
41. Pyrhonen S, Valavaara R, H M. Comparison of toremifene and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer: a randomized double-blind, the 'nordic' phase III study. *Br J Cancer* 1997;76 (2):270-77.
42. Wagner AD, Grothe W, J H. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006;24 (18):2903-09.
43. Lutz MP, Wilke H, DJ W. 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 40 953 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group and the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2007;25 (18):2580-85.
44. Wagner AD, Unverzagt S, W G. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD004064.
45. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, JK J. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(1):261-7.
46. Chau I NA, Cunningham D, Oates J, Hawkins R, Iveson T, et al. . The impact of primary tumour origins in patients with advanced oesophageal, oesophago-gastric junction and gastric adenocarcinoma--individual patient data from 1775 patients in four randomised controlled trials. *Ann Oncol* 2009;20:885-91.
47. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaertsc J, Schwartzd LH, Sargente D, R F. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
48. Jordan K, Sippel C, H S. Guidelines for Antiemetic Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Oncologist* 2007;12:1143-50.

- 
49. NCI-CTCAE V. 3.0:  
[http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/codes\\_values.htm#ctc](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/codes_values.htm#ctc)
  50. Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, Moiseyenko VM, Chao Y, SC F. Phase II Multi-Institutional Randomized Trial of Docetaxel Plus Cisplatin With or Without Fluorouracil in Patients With Untreated, Advanced Gastric, or Gastroesophageal Adenocarcinoma. . *J Clin Oncol* 2005;23:5660-67.
  51. Al-Batran S. A randomized phase III trial in patients with advanced adenocarcinoma of the stomach receiving first-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FLO) versus fluorouracil, leucovorin and cisplatin (FLP). *J Clin Oncol* 2006;24:LBA4016.
  52. Kaplan E, P. M. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Ass* 1958;53:457-81.
  53. Al-Batran S, Hartmann J, Hofheinz R, N H. 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;19:1882-87.
  54. Lorenzen S, Hentrich M, C H. 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;18(10):1673-79.
  55. Anderson EJ, Miner T, McNulty B, Shipley J, Dipetrillo T, P A. A phase II Brown University Oncology Group study of docetaxel, oxaliplatin, and capecitabine (DOC) for metastatic esophagogastric cancer. *ASCO Annual Meeting 2009* 2009;Abstract No: e15541.
  56. Schmoll HJ et al: AIO-Studie Multizentrische Phase II-Studie mit Docetaxel, Oxaliplatin und Capecitabin (TEX) bei Patienten mit inoperablem oder metastasierendem Magenkarzinom, 2007, [www.aio-portal.de/index.php/studien-183.html](http://www.aio-portal.de/index.php/studien-183.html)

## 8 Thesen

1. Das Magenkarzinom und Karzinome des gastroösophagealen Übergangs haben in fortgeschrittenen und metastasierten Stadien eine schlechte Prognose.
2. Untersuchungen konnten in palliativen Stadien der Erkrankung einen Vorteil der Chemotherapie gegenüber der alleinigen supportiven Therapie zeigen.
3. Die Kombinationstherapie ist der Monotherapie überlegen.
4. Die einzigen Phase-III-Studiendaten gibt es für eine Dreifachkombinationstherapie mit Epirubicin, Cisplatin und 5-FU (ECF-Schema).
5. In Phase-II-Studien konnte eine hohe Aktivität für eine Kombinationstherapie mit Docetaxel, Cisplatin und 5-FU (DCF-Schema) gezeigt werden, welche jedoch von hohen Toxizitätsraten begleitet war.
6. Verschiedene Untersuchungen versuchten durch Abwandlung des DCF-Schemas eine Verminderung der Toxizität, bei zumindest gleichwertiger Aktivität zu erreichen. Hierbei zeigte sich Oxaliplatin Cisplatin und Capecitabin infusionalem 5-FU nicht unterlegen.
7. Zur Verbesserung der ambulanten Durchführbarkeit wurde in dieser Studie eine Kombiantion von Docetaxel, Oxaliplatin und Capecitabin erprobt.
8. Eine vorgeschaltete Phase-I-Studie konnte für diese Studie die optimale Dosierung von Docetaxel 35 mg/m<sup>2</sup>, Oxaliplatin 70 mg/m<sup>2</sup> am ersten und achten Tag, sowie 800 mg/m<sup>2</sup> Capecitabin zweimal täglich über 15 Tage (TEX-Schema), ermitteln.
9. Ziel der Studie war es zu zeigen, dass das TEX-Schema mindestens genauso effektiv, wie ähnliche Kombinationstherapien, bestehend aus einem Taxan, Fluoruracil und einem Platinderivat ist.
10. Als primärer Endpunkt wurde die Rate des progressionsfreien Überleben nach sechs Monaten (PFSR@6) gewählt. Zum Erreichen der Alternativhypothese war eine PFSR@6 von mind. 55% nötig.

11. In die Phase-II-Studie wurden insgesamt 56 Patienten mit Karzinom des Magens (59%) oder des gastroösophagealen Übergangs (41%) eingeschlossen, wovon 55 zur Auswertung zur Verfügung standen und wurden nach dem TEX-Schema behandelt.
12. Es zeigte sich ein gut beherrschbares Toxizitätsprofil. Gerade die Rate an ferbilen Neutropenien lag mit 2% sehr niedrig. Im Vergleich zu ähnlichen Therapieregimen war jedoch die Rate Grad 3 und 4 mit 30% erhöht.
13. Es ergab sich eine PFSR@6 von 56,3%. Die Studie ist damit positiv im Sinne der Hypothese.
14. Die Gesamtansprechrates (ORR) lag mit 43% im Vergleich zu ähnlichen Studien im Mittelfeld und konnte damit die Aktivität der Substanzen bei den getesteten Patienten bestätigen.
15. Die Überlebensdaten zeigten sich mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 6,9 und einem medianen Gesamtüberleben von 13 Monaten, denen der DCF-Studie überlegen.
16. Das untersuchte TEX-Schema ist eine aktive und sichere Kombinationstherapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs und sollte in einer Phase-III-Studie weiter evaluiert werden.
17. Die ambulante Durchführbarkeit wurde bestätigt und sollte durch eine Lebensqualitätsanalyse in weiteren Studien untermauert werden.

---

# Lebenslauf

Geboren 22.01.1984 Karl-Marx-Stadt (jetzt Chemnitz)  
Nationalität deutsch  
Familienstand verheiratet, 2 Kinder

## Schulbildung

1994 bis 2000 E.-G.-Flemming Mittelschule Chemnitz  
Abschluß: Realschulabschluss  
2000 bis 2003 Berufliches Schulzentrum (BSZ) f. Wirtschaft II Chemnitz  
Abschluß: Abitur  
2003-2004 FSJ: Klinikum Chemnitz Patientenbibliothek/Pressestelle

## Studium

2004-2006 Studium der Medizin an der Martin-Luther-Universität Halle/Saale  
Abschluss: 1. Staatsexamen  
2006-2010 Studium der Medizin an der Martin-Luther-Universität Halle/Saale  
Abschluss: 2. Staatsexamen

## Praktisches Jahr

Sep.- Dez. 2009 Strahlentherapie: Universitätsklinikum Halle/Saale  
Dez. '09-Mär. '10 Chirurgie: Klinikum St. Barbara und St. Elisabeth Halle/Saale  
Mär.- Juli 2010 Innere Medizin: Onkologie Universitätsklinikum Halle/Saale

## Berufstätigkeit

seit März 2011 Assistenzärztin für Strahlentherapie  
Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau

---

## **Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig, ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer, als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von Prof. Dr. med. D. Arnold und Dr. med. A. Stein erhalten.

Ich habe keine Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die in Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Zwickau, den 06.04.2013

---

(Franziska Winkler)

---

## Danksagung

Viele Menschen haben mir bei der Erstellung dieser Dissertation in verschiedener Weise geholfen. Daher gilt mein besonderer Dank:

- Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Schmoll für die Vergabe des Dissertationsthemas und die stete Förderung.
- Herrn Prof. Dr. med. D. Arnold für die Betreuung und umfangreiche Förderung meiner Fähigkeiten und meines Wissen im Bereich der Onkologie, weit über diese Promotion hinaus.
- Herrn Dr. med. A. Stein für Hilfe bei der Datenbeschaffung und Mitbetreuung.
- Norman Winkler für die stetige Motivation und Unterstützung bei der Fertigstellung der Promotion.