

Ergebnisoptimierung in der Therapie maligner Erkrankungen durch moderne Behandlungsstrategien: Einfluss auf die Überlebensdauer von PatientInnen mit Krebserkrankungen.

Ein Positionspapier der Klinischen Abteilung für Onkologie der Klinik für Innere Medizin I

(Leiter: Univ. Prof. Dr. Christoph Zielinski)

Allgemeines Krankenhaus – Medizinische Universität Wien

Einleitung

Durch Diskussionen der letzten Wochen angespornt, hat die Klinische Abteilung für Onkologie der Klinik für Innere Medizin I am Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Wien – Medizinische Universität Wien eine Überprüfung der internationalen Datenlage zu den Ergebnissen der Therapien von Krebserkrankungen durch moderne Behandlungsstrategien vorgenommen. Diese Überprüfung hat die Absicht einer Terraindefinition verfolgt, die es erlauben soll, die international erzielten Fortschritte auf dem Gebiet der Krebsbehandlung kritisch zu überprüfen, Verbesserungen in den Ergebnissen des letzten Jahrzehnts darzustellen und den weiteren Verbesserungsbedarf darzustellen.

Das letzte Jahrzehnt wurde als Orientierungsdekade gewählt, nachdem es erstmals in der Geschichte der Onkologie zur klinischen Anwendung von Therapien gekommen ist, die auf ganz bestimmte, im Labor identifizierte Signalwege für unkontrolliertes Wachstum, Vermehrung und Ausbreitung von Tumorzellen abzielen. Hinzu kommt die in der letzten Dekade erkannte beträchtliche Diversifizierung von Tumoren und ihren die Therapieeffektivität beeinflussenden Charakteristika, die zu einer „personalisierten Therapie“ geführt haben. Dabei ergab sich erstmalig in der Onkologie die Option einer Auswahl einer Behandlungsmodalität, die auf die spezifischen Charakteristika der jeweiligen Krebserkrankung eingehen kann. In der folgenden Darstellung sollen die dadurch erzielten Erfolge dargestellt und in Relation zu den, früher und vor der Etablierung neuer Therapieformen erreichten Ergebnissen gesetzt werden.

Zur Klinischen Abteilung für Onkologie

Die Klinische Abteilung für Onkologie ist Teil der Klinik für Innere Medizin I am Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Wien und der Medizinischen Universität Wien. Die Klinik für Innere Medizin I gemeinsam mit der Klinischen Abteilung für Onkologie wurden nach ISO 9001:2008 zertifiziert. An der Klinik werden jährlich rund 19.800 PatientInnen in etwa 83.500 Kontakten betreut. An der Klinischen Abteilung für Onkologie werden jährlich etwa 5.900 PatientInnen (davon rund 18% im Rahmen klinischer Studien) betreut. Als Beispiel für die Vielzahl der betreuten PatientInnen sollen folgende Zahlen von betreuten PatientInnen pro Jahr dienen:

<u>Diagnose</u>	<u>Gesamtzahl der im Jahr 2008 betreuten PatientInnen</u>
-----------------	---

Brustkrebs	2.230
Lungenkrebs	1.539
Dickdarmkrebs	739
Bauchspeicheldrüsenkrebs	434
Mastdarmkrebs	281
Multiples Myelom	230
Maligne Lymphome	191

Die Häufigkeit jährlich neu diagnostizierter Krebserkrankungen (hier 2008) gliedert sich als Beispiel wie folgt auf:

Brustkrebs	295
Lungenkrebs	286
HNO-Tumoren	123
Dickdarmkrebs	108
ZNS-Tumoren	105
Weichteilsarkome	104
Bauchspeicheldrüsenkrebs	81
Nierenkrebs	71
Speiseröhren- und Magenkrebs	67

Wissenschaftlich entfaltet die Klinische Abteilung für Onkologie eine rege publikatorische Tätigkeit, und trägt gemeinsam mit den anderen Abteilungen der Klinik für Innere Medizin I mit 1% zum globalen Wissenszuwachs auf dem Gebiet der malignen Erkrankungen bei. Damit liegt die Klinische Abteilung für Onkologie der Klinik für Innere Medizin I mit den Universitäten von Berlin und München unter den drei wissenschaftlich führenden Institutionen auf diesem Gebiet im deutschen Sprachraum.

Seit 2001 ist die Klinische Abteilung für Onkologie nach dem Vorbild größter U.S.-amerikanischer Zentren in „Programmdirektionen“ gegliedert, um den jeweiligen Programmdirektor in die Lage zu versetzen, international auf seinem/ihrer Gebiet an den wichtigsten Entwicklungen mitzuarbeiten und entsprechende Expertise zu erwerben. Die Publikationsliste der Programmdirektionen (siehe auch <http://www.meduniwien.ac.at/krebszentrum>) ist ein Beleg für die Richtigkeit dieses Konzepts.

Generelle Entwicklung der Prognose von Krebserkrankungen in den letzten 50 Jahren

Die moderne Medizin hat insgesamt beträchtlich zu einer Verbesserung der Überlebenschancen bei Krebserkrankungen geführt: Überlebten in USA laut den SEER-Statistiken des U.S. amerikanischen National Cancer Institute (NCI) 1950-1954 nur insgesamt 35% aller PatientInnen ihre Krebserkrankung über einen Zeitraum von mehr als 5 Jahren, waren es in den Jahren 1999-2005 insgesamt 69.1%

(http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/browse_csr.php?section=1&page=sect_01_table.03.html), wenn auch der Unterschied nicht bei allen Krebserkrankungen identeindruckend war. Noch besser sind die Zahlen in Europa (1).

Generell sind die Mortalitätstrends an Krebs von 1997 bis 2006 rückläufig (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/browse_csr.php?section=1&page=sect_01_table.08.html).

Besonders erfreulich ist, dass sich dieser Trend der Verbesserung der Prognose besonders deutlich für den bei Frauen häufigsten Tumor, den Brustkrebs, niederschlägt

(http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/browse_csr.php?section=4&page=sect_04_table.12.html#table5), wo es von 1975-1977 versus 1999-2005 zu einer statistisch signifikanten ($p < 0.05$) Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate gekommen ist.

Ebenso statistisch signifikant ($p < 0.05$) ist die Zunahme der 5-Jahres-Überlebensrate im Vergleich der identen Zeiträume beim häufigsten Tumor beider Geschlechter, dem Dickdarmkrebs

(http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/browse_csr.php?section=6&page=sect_06_table.11.html).

Literaturzitate:

1. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, Levi F: Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. Ann Oncol. 2009 Nov 30. [Epub ahead of print]

Beitrag neuer Strategien in Therapie und Behandlungsmodalitäten zur Prognoseoptimierung bei Krebserkrankungen

Der Beitrag neuer Therapieoptionen kann nicht unbedingt direkt aus landesweiten Überlebensstatistiken abgelesen werden, nachdem diese erstens Therapien nicht ausnahmslos landesweit verfügbar sind und zweitens sich ihr Niederschlag noch nicht auf landesweite, sich über mehrere Jahre erfasste Mortalitätstrends auswirken kann, nachdem es sich häufig um Substanzen handelt, die erst vor wenigen Jahren von den Zulassungsbehörden zugelassen worden sind. Daher ist man hier auf groß angelegte, gut und richtig geplante klinische Studien angewiesen. Die Menge an

Evidenz (1. Zusammenfassung der Ergebnisse mehrerer vorhandener großer „randomisierter“ klinischer Studien, 2. Vorliegen der Ergebnisse aus einer oder mehreren groß angelegten „randomisierten“ klinischen Studien, etc. http://de.wikipedia.org/wiki/Evidenzbasierte_Medizin), ergibt die Stärke des Fundaments, auf dem die jeweilige Therapie in Hinblick auf ihre Effektivität und ihre möglichen Komplikationen verabreicht wird. Der Wiener Krankenanstaltenverbund hat sich auf Grund solider Evidenzniveaus durch seine Fachkommission Onkologie zur Verabreichung neuer und gezielter Therapien an PatientInnen mit Krebs in den Spitälern der Stadt Wien bekannt (<http://www.wienkav.at/kav/onkologie/>).

Von den oben dargestellten Zahlen ist indirekt ersichtlich, dass die Klinische Abteilung für Onkologie nicht nur rund 50% aller PatientInnen mit Krebs aller Spitäler des Krankenanstaltenverbunds versorgt, sondern sich an einer Vielzahl der entscheidenden klinischen Studien mit direkter Auswirkung auf eine Veränderung des therapeutischen Vorgehens beteiligt und demnach von ihrem Überblick her befähigt ist, zu Schlussfolgerungen über die Therapieeffektivität zu gelangen.

Einleitend muss festgestellt werden, dass die Onkologie über keine „Wunderdroge“ oder „Magic Bullet“ verfügt, die in der Lage wäre, eine Heilung fortgeschrittener Erkrankungen zu erzielen. Der Ansatz der Therapiestrategien ist aber eine schrittweise Verbesserung der Prognose und eine schrittweise Verlängerung der Überlebensdauer, die sich – wie unten dargestellt – bei manchen Krebserkrankungen dramatisch, bei anderen nur geringgradig verbessert hat. Allerdings ist der allgemeine Fortschritt nicht zu übersehen, wenn auch auf unterschiedliche Weise ausgeprägt.

Es ist zu erwähnen, dass es sich insgesamt bei Ergebnissen klinischer Studien größtenteils um Mittelwerte handelt, wobei es uns international bisher meist verwehrt geblieben ist, den individuellen Krankheitsverlauf vorherzusagen, der zwischen dem Minimum und dem Maximum der Standardabweichung des Mittelwerts oder innerhalb des Konfidenzintervalls schwanken kann <http://www.cochrane.org/consumers/sysrev.htm>.

Somit kann nicht stark genug betont werden, wie wichtig die Durchführung und vor allem die Fortführung klinischer GCP-konformer Studien ist, um wissenschaftliche Erkenntnis für die Richtigkeit (oder auch die Unrichtigkeit) einer klinisch vorteilhaften Annahme zu generieren. Nur durch die weitere Durchführung klinischer Studien wird es möglich sein, die Prognose von PatientInnen mit Krebserkrankungen weiter zu verbessern, wobei wiederum nur auf schrittweise Verbesserungen („incremental steps“) zu hoffen sein wird.

Ergebnisse neuer Therapieformen bei einzelnen fortgeschrittenen Krebserkrankungen

Im Folgenden sollen die diversen **Krebsarten** in Hinblick auf die Effektivität **neuer Medikamente** im Sinn einer **Verlängerung der Überlebensdauer** beleuchtet werden. Es wird dabei ausschließlich auf **fortgeschrittene (metastasierte)** Krebserkrankungen Bezug genommen, wobei die Behandlung von frühen Krebserkrankungen mittels adjuvanter Therapiemaßnahmen im Sinn der Messbarkeit unserer Bemühungen um PatientInnen mit metastasierten Tumoren hintangestellt werden soll.

Es handelt sich daher um ein Positionierungspapier der Abteilung auch in dem Sinn, indem dargestellt werden soll, welche Therapiestrategien an der Abteilung bei den unterschiedlichen Krebserkrankungen gewählt werden.

Dies alles ergibt sich aber auch in einem interdisziplinären Kontext, indem in interdisziplinären Tumorboards gemeinsame Therapiestrategien unter Beachtung der Meinung aller involvierten Disziplinen erarbeitet werden, um den uns überantworteten PatientInnen die optimale Vorgangsweise aus jeder involvierten Disziplin anzubieten. Schließlich sei noch betont, dass an der Abteilung eine Cost Containment Group eingerichtet wurde, um PatientInnen Therapien in Entsprechung der Zulassungstexte anzubieten, und individuelle Therapieentscheidungen im Sinn der Kostenoptimierung hintanzuhalten.

In zufälliger Reihenfolge der Tumoren und ihrer Lokalisationen sind nun folgende Fortschritte auf den diversen Gebieten hervorzuheben. Bei dieser Darstellung wurde in erster Linie auf eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit geachtet, um den tatsächlichen Vorteil für die PatientInnen optimal darstellen zu können:

- **ZNS-Tumoren**

(Programmdirektorin: Univ. Prof. Dr. Christine Marosi)

Der bösartigste Tumor des ZNS – und einer der bösartigsten Tumoren überhaupt mit besonders düsterer Prognose - ist das Glioblastom (GBM), bei dem aber gleichzeitig in den letzten Jahren die bedeutendsten Fortschritte erzielt wurden: War die mittlere Überlebensdauer von Patienten mit diesem Tumor vor 2004 noch 8-12 Monate, ist sie durch neue Therapiemethoden in den letzten 6 Jahren deutlich und signifikant verbessert worden. Derzeit beträgt die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit GBM an unserer Abteilung 20 Monate.

Dies beruht auf der Anwendung der Therapiestrategie einer richtungweisenden Publikation von Stupp et al. und ihrer Re-Analyse nach 5 Jahren (1), indem eine gleichzeitige postoperative Strahlentherapie und Chemotherapie mit dem Chemotherapeutikum Temozolomid verwendet wird, und nach Abschluss der Strahlentherapie die Verabreichung von Temozolomid periodisch wiederholt wird.

Nach dem Konzept gezielter Therapiemaßnahmen und der Identifikation von PatientInnen mit besonders großem Vorteil, als Ergebnis einer bestimmten Therapie, ist auch bei GBM eine solche Variable gefunden worden. Es handelt sich dabei um die Methylierung des MGMT Promoters: PatientInnen mit GBM mit methyliertem

MGMT haben unter der beschriebenen Therapie im Mittel 23.4 Monate gelebt, während diejenigen mit unmethyliertem MGMT Promoter und derselben Therapie im Mittel 12.6 Monate gelebt haben (1). Diese Daten sind mehrmals analysiert und kommentiert worden, und stellen einen Meilenstein in der Therapie von GBM dar (2-5).

Insbesondere sind aber auch für die – meist unumgängliche - Rezidivsituation Verbesserungen wirksam geworden, die über neue Applikationsmethoden von Temozolomiden (6, 7) hinausgehen, und die Überlebensdauer um weitere 8 bis 11 Monate verlängern. Dazu gehören anti-VEGF Therapien mit z.B. Bevacizumab als Ergänzung zur Radio-Chemotherapie mit Temozolomid bei frisch diagnostiziertem GBM, die die Zeit bis zur Progression der Erkrankung auf über 14 Monate hinausschieben, was zu einer hochsignifikanten Verlängerung der Überlebenszeit führt (8, 9). Zu diesem neuen Therapieprinzip sind für das GBM allein im Jahr 2009 70 Publikationen erschienen.

Literaturhinweise

1. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 5: 459-66, 2009.
2. Felsberg J, Rapp M, Loeser S, Fimmers R, Stummer W, Goeppert M, Steiger HJ, Friedensdorf B, Reifenberger G, Sabel MC: Prognostic significance of molecular markers and extent of resection in primary glioblastoma patients. *Clin Cancer Res.* 15: 6683-93, 2009.
3. Lefranc F: Editorial: on the road to multi-modal and pluri-disciplinary treatment of glioblastomas. *Acta Neurochir.* 151:109-12, 2009.
4. Pichlmeier U, Bink A, Schackert G, Stummer W; ALA Glioma Study Group: Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro Oncol.* 10: 1025-34, 2008.
5. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, Rohde V, Opperl F, Turowski B, Woiciechowsky C, Franz K, Pietsch T; ALA-Glioma Study Group: Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 62: 564-76; discussion 564-76, 2008.
6. Wick A, Pascher C, Wick W, Jauch T, Weller M, Bogdahn U, Hau P.J: Rechallenge with temozolomide in patients with recurrent gliomas. *Neurol.* 256: 734-41, 2009.
7. Wick W, Platten M, Weller M: New (alternative) temozolomide regimens for the treatment of glioma. *Neuro Oncol.* 11: 69-79, 2009.

8. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Sampson J, Wagner M, Bailey L, Bigner DD, Friedman AH, Friedman HS: Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 25: 4722-9, 2007

9. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Wagner M, Bigner DD, Friedman AH, Friedman HS: Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res.* 13:1253-9, 2007.

- **GASTROINTESTINALE STROMATUMOREN**

(Programmdirektor: Univ. Prof. Dr. Thomas Brodowicz)

Gastrointestinale Stromatumoren (GISTs) stellen eine bis anhin weitgehend unbekannt Gruppe von Sarkomen (bösartigen Weichteiltumoren) dar, die dank neuer molekularbiologischer Marker (c-kit - und/oder PDGFR-alpha - Expression) als eine solche separate Krankheitsgruppe erkannt wurde. In Analogie zur chronisch myeloischen Leukämie (die aber keinerlei sonstige Ähnlichkeit mit GISTs aufweist), wurde deshalb das Medikament Imatinib als besonders effektiv bei GIST erkannt.

In der wichtigsten Studie wurden 147 Patienten mit fortgeschrittenem GIST mit Imatinib in einer Dosierung von 400mg oder 600mg täglich behandelt (1). Nach einer Beobachtungszeit von 9 Monaten zeigten 54% der Patienten eine partielle Remission (PR), weitere 28% der Patienten erreichten eine Stabilisierung der Erkrankung (SD), während 14% der Patienten unter der Therapie primär progredient waren.

Nach einer Beobachtungszeit von 71 Monaten erhöhte sich die Ansprechrate auf 68% der Patienten, die mittlere Zeit bis zum Ansprechen war 2,7 Monate. Einzelne Patienten hatten das beste Ansprechen sogar erst nach 3 Jahren (2). Für die gesamte Patientengruppe war sowohl die mediane progressionsfreie Zeit mit 24 Monaten als auch die mediane Überlebenszeit von 57 Monaten – im Vergleich zu 19 Monaten vor der Imatinib-Ära bei der identen Krankheitsgruppe – im Sinn einer Verdreifachung der mittleren Überlebensdauer bemerkenswert.

Literaturhinweise

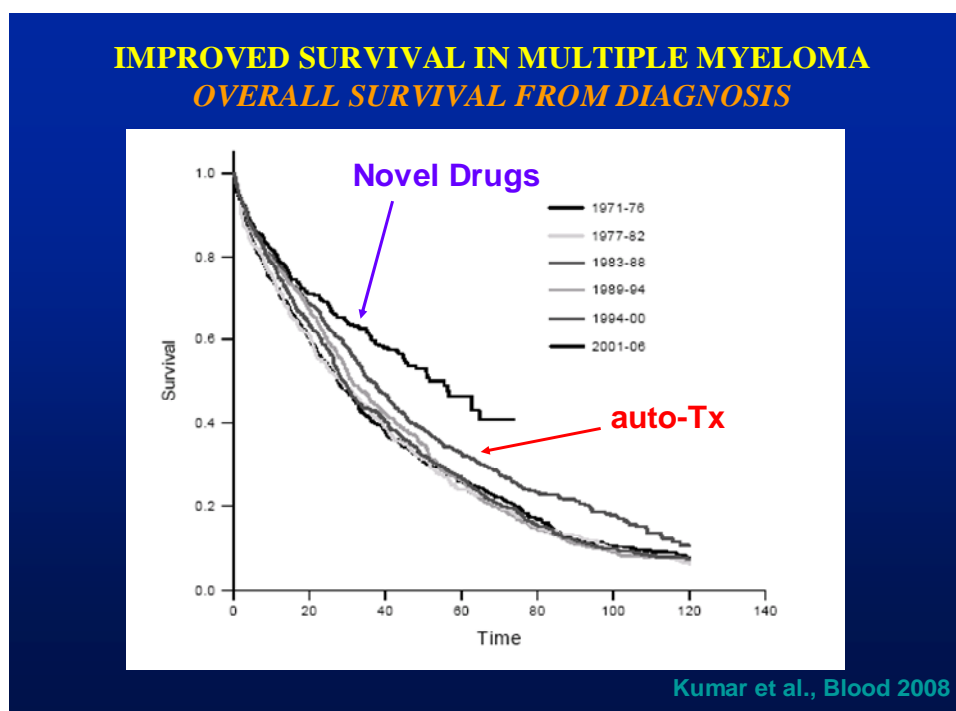
1. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al.: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 347: 472-80, 2002.

2. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, et al.: Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol.* 26: 620-5, 2008.

- **MULTIPLES MYELOM**

(Programmdirektor: Univ. Prof. Dr. Johannes Drach)

Über Jahrzehnte war die Überlebenszeit bei multipltem Myelom im Median - 3 Jahre, erst gegen Ende der 90er Jahre zeigte sich eine gewisse Verbesserung (median etwa 4 Jahre) durch die Verfügbarkeit der Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation. Eine wirklich signifikante Verlängerung der Überlebenszeit auf mittlerweile median 6 Jahre hat sich aber in den vergangenen Jahren seit Verfügbarkeit der neuen Substanzen Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid ergeben - und nicht nur Überlebenszeit, denn mit längeren Remissionen ist auch ein signifikanter Gewinn an Lebensqualität gegeben.



Literaturhinweise

Kumar S, Rajkumar SV, Dispenzieri A, *et al.* Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111: 2516-2520.

San Miguel J, Schlag R, Khuageva N, *et al.* Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for initial Treatment of Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906–917.

Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, *et al.* Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized, controlled trial. *Blood*. 2008; 112:3107–3114.

Sagaster V, Ludwig H, Kaufmann H, *et al.* Bortezomib in relapsed multiple myeloma: response rates and duration of response are independent of a chromosome 13q-deletion. *Leukemia* 2007;21:164–168

Weber DM, Chen C, Niesvizky R, *et al.* Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133–2142.

Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, *et al.* Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123–2132.

- **LUNGENKREBS**

(Programmdirektoren:

Univ. Prof. Dr. Robert Pirker, Univ. Prof. Dr. Sabine Zöchbauer)

In der Therapie von fortgeschrittenem Lungenkrebs von der Histologie nicht-kleinzelliger Karzinome haben sich im letzten Jahr zwei wichtige Entwicklungen ergeben, die alle einen positiven Einfluss auf die mittlere Überlebensdauer haben. Es ist besonders hervorzuheben, dass bei zwei von drei dieser Entwicklungen Mitarbeiter der Klinischen Abteilung für Onkologie eine entscheidende Rolle in der Protokollerstellung, der Generierung und der Interpretation der resultierenden Daten gehabt haben:

1. Erstmals konnte in einer groß angelegten randomisierten Phase 3 Studie, in die 663 PatientInnen mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs eingebracht wurden, ein beträchtlicher Überlebensvorteil bei dieser Erkrankung gezeigt werden: Eine Erhaltungskemotherapie (d.h. Fortsetzung der Chemotherapie über den geplanten Zeitraum von bisher 4 bis 6 Chemotherapiezyklen hinaus) mit dem Chemotherapeutikum Pemetrexed führte bei PatientInnen, die auf die vorangegangene Chemotherapie mit zumindest einer Krankheitsstabilisierung reagiert haben, zu einer signifikanten ($p=0.012$) Verlängerung der mittleren Überlebensdauer um etwa 21% (13.4 versus 10.6 Monate) (1). Es ist besonders hervorzuheben, dass der Effekt auf die mittlere Überlebensdauer ganz besonders bei nicht-squamösen Lungentumoren (Verlängerung der mittleren Überlebensdauer von 10.3 Monate mit Placebo auf 15.5 mit verlängerter Chemotherapie; $p<0.0001$) und hier ganz besonders bei einer bestimmten Histologie-Untergruppe - Adenokarzinomen, die etwa 80% aller nicht-kleinzelligen Lungentumoren ausmachen - beobachtet wurde. Bei PatientInnen mit solchen Lungentumoren, kam es zu einer Verlängerung der mittleren Überlebensdauer von 11.5 Monaten mit Placebo auf 16.8 Monate unter Verlängerung der Chemotherapie mit Pemetrexed ($p<0.0001$).
2. In einer zweiten Studie (FLEX-Study) führte bei 1125 PatientInnen eine Kombination aus Chemotherapie und dem gegen EGFR (eine Rezeptorstruktur auf der Oberfläche der Tumorzelle für eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren) gerichteten Antikörper Cetuximab führte zu einer signifikanten Verlängerung der mittleren Überlebensdauer von 10.1 (mit Chemotherapie allein) auf 11.3 (mit Chemotherapie plus Antikörper) Monate ($p=0.044$) (3).

Literaturhinweise

1. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al.: Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 374: 1398, 2009.
2. Petrelli NJ, Winer EP, Brahmer J, et al: Clinical Cancer Advances 2009: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening--a report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 27:6052, 2009.
3. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al.: Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet.* 373: 1525, 2009.

- **DICKDARMKREBS**

(Programmdirektor: Univ. Prof. Dr. Werner Scheithauer)

Beim metastasierten Dickdarmkarzinom ist es zu einer konstanten Verbesserung der Ergebnisse gekommen, die auf folgende Umstände zurückzuführen sind:

1. Einführung neuer Chemotherapeutika (Oxaliplatin, Irinotecan) mit vermehrter Effektivität gegenüber dem früher ausschließlich verfügbaren 5-Fluorouracil,
2. Einführung von Medikamenten (Capecitabine) mit identer Wirkung, jedoch verbessertem Nebenwirkungsprofil im Vergleich mit 5-Fluorouracil,
3. Einführung von Antikörpern, die entweder gegen die Blutgefäßneubildung (Bevacizumab) oder die Rezeptorstruktur an der Tumorzelloberfläche für Wachstumssignale (Cetuximab, Panitumumab) gerichtet sind,
4. interdisziplinäre Kooperation zwischen internistischer Onkologie und Chirurgie zur Resektabilität von primär inoperablen Lebermetastasen.

Eine kürzlich publizierte retrospektive Analyse von 2.470 Patienten mit primär metastasiertem Dickdarmkarzinom zeigte, dass die (im Zeitraum von 1990 bis 1997) noch bei 14.2 Monaten gelegene mittlere Überlebenserwartung -dank dem modernen therapeutischen Armentarium- auf mittlerweile 29.3 Monate verbessert-, also mehr als verdoppelt werden konnte. Im Einklang mit diesen Daten konnte auch die 5-Jahresüberlebensrate von ursprünglich nur 9.1% auf mittlerweile 19.2% (trotz initialer Fernmetastasierung) angehoben werden (21). Einen vergleichbar erfreulichen Trend zeigt auch die 49.459 Patienten umfassenden "Surveillance, Epidemiology and End Results" (SEER) Datenbank, die immerhin 26% der Bevölkerung der USA erfasst (2)

Somit stellt die Therapie des metastasierten Dickdarmkarzinoms das beste Beispiel für die schrittweise Verbesserung der Prognose mit einer zweifellos relevanten Verbesserung der Überlebensdauer dar.

Literaturhinweise

1. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. J Clin Oncol 27:3677, 2009.
2. National Cancer Institute. Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Public –Use Data (1973-2002), released Ap.

- **BRUSTKREBS**

(Programmdirektor: Univ. Prof. Dr. Günther Steger)

Der Brustkrebs ist das beste Beispiel für die Erkennung der Vielzahl an Krebsformen mit biologischer Unterschiedlichkeit, die auf Grund ihrer Lokalisation an einer bestimmten Stelle des menschlichen Körpers mit dem Sammelbegriff „Brustkrebs“ bezeichnet werden. Dieser biologischen Unterschiedlichkeit entsprechend, sind im Sinn gezielter Therapiemaßnahmen unterschiedliche Therapieformen in Verwendung, die für die jeweilige Untergruppe Anwendung finden.

Brustkrebs kann prinzipiell abhängig von

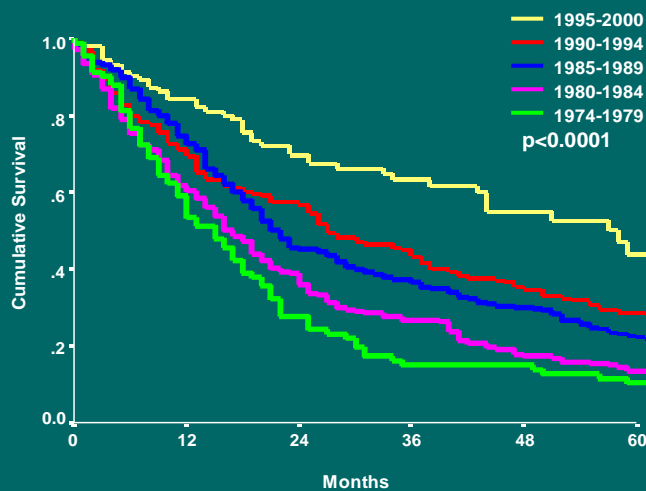
- Hormonellen Faktoren (Östrogen und / oder Progesteron) oder von
- Wachstumsfaktoren, die an wie „Antennen“ funktionierende Strukturen (erbB-1, erbB-2 oder Her-2/neu, erbB-3) anknüpfen, sein

und dadurch in einem ungehemmten Wachstum und der Verbreitung von Tumorzellen resultieren.

Eine dritte Gruppe ist von keinem dieser Wachstumsstimuli abhängig („triple-negativ“ bzw. Basalzell-Karzinom).

Bei metastasiertem Brustkrebs ist die anfängliche und laut Studienprotokoll vorgesehene Therapiemodalität und ihre Auswirkung auf Überlebensdauer auf Grund der Effektivität nachfolgender Therapiemaßnahmen nach Krankheitsfortschreiten (1) schwer festzumachen. Dennoch ist es bemerkenswert, dass einige Therapien ungeachtet dieser Limitierung zu einer signifikanten und beträchtlichen Überlebensverlängerung bei Patientinnen mit metastasiertem Mammacarcinom geführt haben, und es über die Jahre zu einer stetigen Verbesserung der Überlebenszahlen bei Patientinnen mit metastasiertem Mammacarcinom gekommen ist. Besonders ist in diesem Zusammenhang die Vielzahl der Therapieoptionen hervorzuheben, die in kaskadenartiger Verabreichung nach Progredienz unter Therapie in einer weiteren Effektivität einer nachfolgenden Behandlung münden können (1). Die hier dargestellte Abbildung soll einen Überblick über die Verbesserung der Überlebensdauer bei metastasiertem Mammacarcinom über die letzten drei Jahrzehnte geben.

Trends in der Dauer der Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Metastasierung bei Brustkrebs



CANCER Vol. 100, No. 1, 2004, 44-52. Copyright © 2004 American Cancer Society.
This material is reproduced with permission of Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.

3

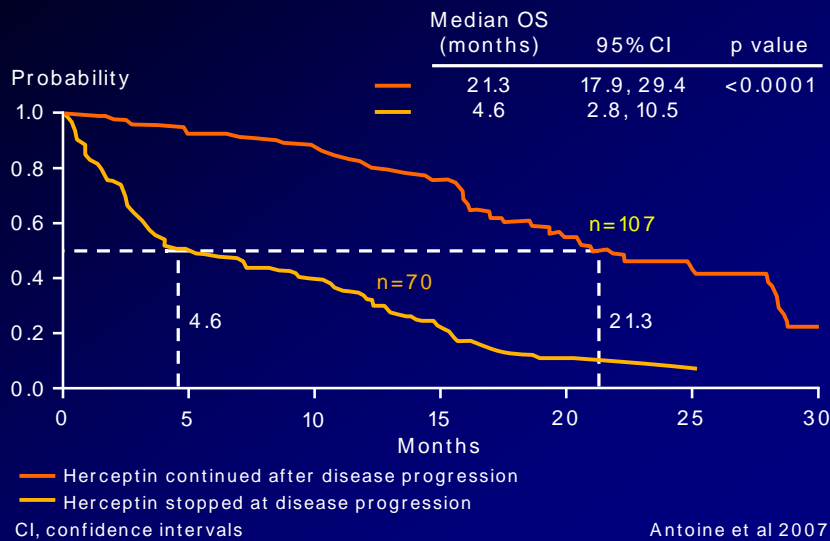
A. Chemotherapie-Kombinationen, die unabhängig von den Krankheitscharakteristika zu einer signifikanten Lebensverlängerung von Patientinnen mit metastasiertem Mammacarcinom führen:

1. Paclitaxel plus Gemcitabine versus Paclitaxel: 18.6 versus 15.8 Monate, $p=0.018$ (2)
2. Docetaxel plus Capecitabine versus Docetaxel: 11.5 versus 14.5 Monate, $p=0.0119$ (3)

B. Trastuzumab bei Her-2/neu überexprimierendem metastasierten Mammacarcinom, signifikante Verlängerung der mittleren Überlebenszeit in Kombination mit Chemotherapie:

1. Trastuzumab plus Docetaxel versus Docetaxel: 31.2 versus 22.7 Monate, $p = .0062$ (4)
2. Trastuzumab plus Paclitaxel versus Paclitaxel: 25.1 versus 20.3 Monate $p = .046$ (5)
3. Trastuzumab plus verschiedene Zytostatika versus nur Zytostatika nach Progression auf eine Erstlinien-Therapie inkl. Trastuzumab: 21.3 versus 4.6 Monate $p < 0.0001$ (6)

French Hermine study: overall survival from date of first progression



4. Trastuzumab plus Chemotherapie plus Ganzhirnbestrahlung versus Chemotherapie plus Ganzhirnbestrahlung versus Ganzhirnbestrahlung alleine bei Patientinnen mit Hirnmetastasen: 21 Monate versus 16 Monate versus 3 Monate $pp < 0.0001$ (7)

Die unbedingt Notwendigkeit der Verabreichung von Trastuzumab bei Patientinnen mit Her-2/neu überexprimierendem metastasierten Mammacarcinom zur Verbesserung der Prognose einschließlich der Verlängerung der mittleren Überlebensdauer erschließt sich auch aus großen Analysen einzelner U.S. amerikanischer Institutionen (8).

NB: Noch bemerkenswerter sind die Daten zur Verwendung von Trastuzumab in der adjuvanten Therapie des frühen und operablen, Her-2/neu positiven Mammacarcinoms, das aber nicht Gegenstand der vorliegenden Erörterungen sein soll.

C. Bevacizumab bei metastasiertem Mammacarcinom

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen zwei publizierte Phase III Studien (E2100, RIBBON-2) zur Verwendung von Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie bei metastasiertem Mammacarcinom vor, die Publikation einer dritten Studie (AVADO) steht unmittelbar bevor. Bei den zwei publizierten Studien ist es zu einem bemerkenswerten Tumoransprechen und einer beträchtlichen Verlängerung der Dauer der Progressionsfreiheit als Folge der Verabreichung der Kombinationstherapie mit Bevacizumab gekommen, nicht aber der

mittleren Überlebensdauer. Hier werden die Ergebnisse weiterer Studien abzuwarten sein.

D. PARP-Inhibitoren beim triple-negativen Mammakarzinom (Basalzellkarzinom)

Die Substanzen dieser neuen Medikamentengruppe, die teils als Infusion und teils als Tabletten zur Verfügung stehen, haben schon bei der ersten publizierten randomisierten Phase II-Studie einen deutlichen möglichen Überlebensvorteil bei geringen zusätzlichen Nebenwirkungen erkennen lassen (9):

Carboplatin/Gemcitabine plus BSI-201 versus Carboplatin/Gemcitabine: 9.2 Monate versus 5.7 Monate $p < 0.00005$

Mehrere randomisierte Phase III-Studien mit verschiedenen PARP-Inhibitoren in Kombination mit Zytostatika werden in naher Zukunft den Stellenwert dieser neuen, vielversprechenden Medikamente definieren.

E. Aromatasehemmer und -inhibitoren der 3.Generation in der hormonellen Therapie des hormonabhaengigen Mammakarzinoms der Postmenopause

Mehrere Metaanalysen vieler randomisierter Phase III-Studien mit Daten von gesamt ca. 8000-12000 Patientinnen zeigen, dass mit Aromatasehemmern der 3.Generation (Anastrozol, Letrozol, Exemestane) im Vergleich zu anderen Hormontherapiemassnahmen eine signifikante Verbesserung des Überlebens von 10-12% erreicht werden konnte (10, 11). Eine exakte Zeitangabe in Monaten ist methodisch bedingt bei solchen Metaanalysen vieler Einzelstudien mit heterogenem Studiendesign nicht möglich.

Literaturhinweise

1. Brodowicz T, Kostler WJ, Möslinger R, et al.: Single-agent gemcitabine as second- and third-line treatment in metastatic breast cancer. *Breast* 9: 338-42, 2000.
2. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al.: Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol*. 20: 2812, 2002.
3. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al.: Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol*. 26: 3950-7, 2008
4. Marty M, Cignetti D, Maraninchi D, et al.: Efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer given as first-line treatment: Results of a

randomized phase II trial by the M77001 Study Group. J Clin Oncol 23:4265-4274, 2005

5. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 344:783-792, 2001

6. Antoine E, Extra J, Vincent-Salomon A, et al.: Multiple lines of trastuzumab may provide a survival benefit for women with HER2-positive metastatic breast cancer: Data from the Hermine cohort study. ASCO Breast Cancer Symposium 2007 (Abs. 230)

7. Bartsch R, Rottenfusser A, Wenzel C, et al. Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases from HER2 positive breast cancer. J Neurooncol 85:311-317, 2007

8. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, et al.: Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: An institutional-based review. J Clin Oncol 28: 92-98, 2010.

9. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen J: Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase II trial. Proc. Am. Soc. Clin.Oncol 27, 3, 2009

10. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, et al.: Survival With Aromatase Inhibitors and Inactivators Versus Standard Hormonal Therapy in Advanced Breast Cancer: Meta-analysis. J NCI 98:1285-1291, 2006

11. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, et al: Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 4, Art.No.: CD003370, 2009

- **HNO-Tumoren**

(Programmdirektorin: Univ. Prof. Dr. Gabriela Kornek)

In der Situation von HNO-Tumoren sind vor allem 2 Fortschritte zu erwähnen. Einerseits konnte durch die Inklusion der Taxane in die Induktionschemotherapie gefolgt von einer Radiochemotherapie das Gesamtüberleben von Patienten mit nicht-resektablen Tumoren von 30 (für die „alte Kombination mit Cisplatin und 5-FU) auf 72 Monate (zusätzlich zu o.g. Kombination wurde Docetaxel gegeben) verlängert werden. Die Ansprechraten waren in allen Studien signifikant höher und lagen bei 70-80% (im Vergleich zur alten Standardtherapie, dem PF-Schema mit einer Remissionsrate von 54-68%).

Der zweite Durchbruch war die konkomitante Gabe von Cetuximab parallel zu einer primären Radiotherapie. Es fand sich eine Verlängerung der lokalen Tumorkontrolle (24,4 Monate vs. 14,9 Monate) und des Gesamtüberlebens (49 vs. 29,3 Monate) in der RT plus Cetuximab Patientengruppe. In einer Subgruppenanalyse fand sich für

die Kombination vor allem bei Patienten mit Tumoren des Oropharynx eine beeindruckende Verbesserung der lokalen Kontrolle (49 vs. 23 Monate) und des Gesamtüberlebens (66 vs. 30 Monate). Die aktuellen 5-Jahres-Follow-up-Daten der Studie von Bonner et al., die beim ASTRO 2008 vorgestellt wurden zeigten, dass die bereits nach 24 Monaten beobachteten Unterschiede der Überlebensraten in den Gruppen Radiotherapie + Cetuximab versus Radiotherapie sich in den Fünfjahresdaten fortsetzen und für alle untersuchten Tumorlokalisationen gelten. Das Gesamtüberleben betrug in der RT Gruppe 36% versus 46% in der RT plus Cetuximab Gruppe. Dieser Vorteil wurde –und dies besonders bemerkenswert- nicht um den Preis einer erhöhten Toxizität der Strahlentherapie bedingten Nebenwirkungen erzielt.

Literaturhinweise

1. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al.: Radiotherapy plus cetixumab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 11: 21, 2010.
2. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR et al: Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 357: 1705-1715, 2007

- **Nierenkarzinom**

(Programmdirektorin: Univ. Prof. Dr. Manuela Schmidinger)

Das Nierenzellkarzinom ist der häufigste bösartige Tumor der Niere. 30% Prozent der Patienten entwickeln nach Nephrektomie im weiteren Verlauf Metastasen, weitere 30-40% haben bereits zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors Fernmetastasen. Das Nierenzellkarzinom ist durch fehlendes Ansprechen auf Chemotherapie und Strahlentherapie gekennzeichnet. Eine gewisse Bereitschaft des Tumors, auf Signale des Immunsystems zu reagieren, hat die Grundlage geschaffen, immunmodulierende Therapien wie Interferon-alpha und/oder Interleukin-2 bei dieser Tumorentität einzusetzen. Das mediane Überleben unter diesen Therapien wurde in vielen randomisierten Studien mit 12 Monaten angegeben, denn nach Versagen der Immuntherapie (etwa nach 5-6 Monaten) standen über viele Jahre keine weiteren Therapien mehr zur Verfügung.

Erkenntnisse über den zugrunde liegenden Pathomechanismus dieser Erkrankung, dessen Zusammenhang mit einem Funktionsverlust des *Von Hippel Lindau* Gens und die daraufhin einsetzende exzessive Produktion von Wachstumsfaktoren hat die Rationale für den Einsatz zielgerichteter Therapien bei dieser Tumorentität geliefert. In einer randomisierten Phase III-Studie wurde bei Therapie-naiven Patienten der Tyrosin-Kinase-Inhibitor Sunitinib mit dem Standard Interferon-alpha verglichen. Patienten im Sunitinib-Arm hatten statistische signifikant häufiger ein Ansprechen auf die Therapie (31% versus 6%), was eine Verdoppelung des Progressions-freien Überlebens zur Folge hatte (11 versus 5.1 Monate). Aus

ethischen Gründen wurde den Patienten im Interferon-Arm daraufhin erlaubt, in den aktiveren Arm zu wechseln, wenngleich damit von vornherein klar war, dass unter diesen Umständen keine signifikanten Überlebensunterscheide mehr aufzuzeigen sein werden (26.4 versus 21.8 Monate). Aus vorangehenden Studien ist ja bekannt, dass Sunitinib nach Interferon-Versagen immer noch einen Krankheitsstillstand für median 8.4 Monate induziert. Dass das Progressions-freie Überleben beim Nierenzellkarzinom einen validen Studienendpunkt darstellt, wurde in Metaanalysen bereits geklärt. Auswirkungen des Progressionsfreien Überlebens und der Zugang zu wirksamen Nachfolgetherapien auf das Gesamtüberleben sind in der unten stehenden Tabelle angeführt.

Eine weitere Therapieoption mit vergleichbaren Erfolgen stellt die Kombination der synergistisch wirkenden Medikamente Bevacizumab+Interferon-alpha. In einer randomisierten Phase III Studie konnte ebenfalls eine Verbesserung des Ansprechens und des Progressions-freien Überlebens demonstriert werden. Wie sehr sich wirksame Nachfolgetherapien auf das Überleben auswirken, ist in dieser Studie anhand der Patientengruppe erkennbar, die im Anschluß an Bevacizumab+IFN noch Sunitinib erhielten: Hierbei ist ein medianes Überleben von 43.6 Monaten ermöglicht worden. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studien sind Sunitinib oder Bevacizumab+Interferon-alpha in den USA und der EU als neue Standardtherapien des metastasierten Nierenzellkarzinoms mit günstigem und intermediären Risikoprofil anerkannt. Eine Monotherapie mit dem früheren Standard Interferon-alpha ist vollständig aus den Therapie-Algorithmen verschwunden.

Bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (mediane Lebenserwartung 5.1 Monate) stellt der mTOR-Inhibitor Temsirolimus aufgrund der Ergebnisse einer 3-armigen Phase III Studie die Therapie der Wahl dar. In dieser Studie wurde Temsirolimus mit Temsirolimus+Interferon-alpha und Interferon-alpha alleine verglichen. Die Temsirolimus-Monotherapie konnte in dieser prognostisch sehr ungünstigen Population, die kaum Chance hat, weitere, auf das Überleben einflußnehmende Therapielinien zu erleben, eine 49%ige Verbesserung des medianen Überlebens herbeiführen.

Überlebensverbesserung für Patienten mit gutem und intermediärem Risikoprofil: Auswirkungen des Progressions-freien Überleben und der Nachfolge-Therapien auf die Gesamtüberlebenszeit:

nach Versagen von IFN-alpha ohne moderner Nachfolgetherapie: 15.2 Monate

nach Versagen von IFN-alpha oder moderner Erstlinientherapie und Zugang zu moderner Nachfolge-Therapie: 21.8-26.4 Monate, (je nach Sequenz bis zu 43.6 Monate)

	Placebo	Interferon- α	Sunitinib	Bevacizumab
PFS Monate	1.9	3.4	11	10.2
Überleben (Monate) Gesamtpopulation <u>ohne Zugang</u> zu moderner Nachfolge-Therapie	15.7	15.2*	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Überleben Gesamtpopulation (Monate) <u>mit Zugang</u> zu moderner Nachfolge-Therapie (Sunitinib, Bevacizumab, Sorafenib, Everolimus...)	Nicht zutreffend	21.8#	26.4#	23.3#

Literaturhinweise

Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. Canadian Urologic Oncology Group. Gleave ME, Elhilali M, Fradet Y, Davis I, Venner P, Saad F, Klotz LH, Moore MJ, Paton V, Bajamonde A. N Engl J Med. 1998 Apr 30;338(18):1265-71.

Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. Negrier S, Perol D, Ravaud A, Chevreau C, Bay JO, Delva R, Sevin E, Caty A, Escudier B; For The French Immunotherapy Intergroup. Cancer 2007 Dec 1;110(11):2468-77.

A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA. N Engl J Med. 2003 Jul 31;349(5):427-34.

Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. N Engl J Med. 2007 Jan 11;356(2):115-24.

Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Gruszfeld A, Moore N; AVOREN Trial investigators. Lancet. 2007 Dec 22;370(9605):2103-11.

Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J

McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. N Engl J Med. 2007 May 31;356(22):2271-81.

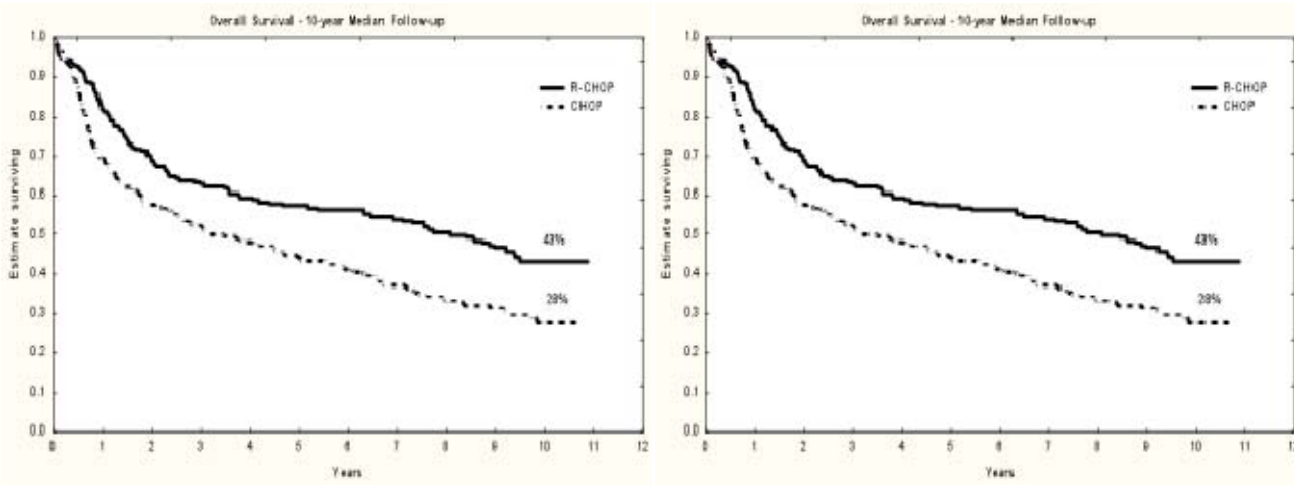
- **Maligne Lymphome**

(Programmdirektor: Univ. Prof. Dr. Markus Raderer)

B-Zell-Lymphome stellen den weit überwiegenden Großteil der Lymphome dar, wobei B-Zellen durch universelle Expression des CD20-Antigens charakterisiert sind. Die Identifizierung von CD20 als therapeutisches Target und die Entwicklung des anti-CD20 Antikörpers Rituximab vor 10 Jahren stellte seit den 70er Jahren den ersten wirklichen therapeutischen Meilenstein in der medikamentösen Behandlung maligner B-Zell-Lymphome dar. So wurden bei der Jahrestagung der American Society of Hematology 2009 die 10-Jahres-Beobachtungsdaten der ersten wichtigsten Studie auf diesem Gebiet, der GELA-Studie präsentiert (1). Dabei wurde bei 399 Patienten mit diffus grosszelligem B-Zell Lymphom, dem häufigsten Subtyp der B-Zell.Lymphome zwischen einer „klassischen“ Chemotherapie (CHOP) versus einer CHOP-Chemotherapie plus dem anti-CD20-Antikörper Rituximab randomisiert. Das mediane Alter der PatientInnen betrug entsprechend der Epidemiologie dieser Erkrankung 70 Jahre. Als Ergebnis konnte gezeigt werden, dass - abgesehen von einer höheren Ansprechrate des R-CHOP Regimes- die mediane Überlebensdauer bei dieser weiterreichenden Analyse bei Patientinnen mit CHOP-Chemotherapie 37 Monate, bei denjenigen mit CHOP-Chemotherapie plus dem Antikörper Rituximab 91 Monate betrug (siehe die unten stehende Graphik, Coiffier et al., 1). Durch die Gabe des Antikörpers kam es zu keinem relevanten Anstieg der Nebenwirkungen.

Literaturhinweise

1.Coiffier B, Gisselbrecht Ch, Bosly A, et al: 10 years follow-up of the GELA LNH98.5 study, first randomized study comparing R-CHOP to CHOP chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. American Society of Hematology, Abstr. 3741, 2009.



ZUSAMMENFASSUNG

Aus dem oben Gesagten ergibt sich folgende **Schlussfolgerung** für die Verbesserung der Überlebensdauer (in Monaten) durch seit im letzten Jahrzehnt auf den Markt gekommene Substanzen im Hinblick auf die **Verlängerung der Überlebensdauer** bei Krebs:

<u>Tumortyp</u>	<u>alte</u>	<u>neu entwickelte*</u>
	<u>Therapie</u>	
Glioblastom	8-12	15 - 23.4
Gastrointestinale Stromatumoren	19	57
Multiples Myelom	36	72
Lungencarcinom	10.6 - 11.5	13.4 – 16.8
Dickdarmcarcinom	14.2	29.3
Brustcarcinome		
Allgemein	22	58
nur Chemotherapie	11.5 – 15.8	14.5 – 18.6
Trastuzumab + Chemoth.	20.3 – 22.7	25.1 – 31.2
HNO-Carcinome	29.3 - 30	49 – 66
Nierencarcinom	15.2	26.4 - 43.6
Maligne B-Zell-Lymphome	37	91

* siehe Text