

# **Evidenzbericht 2009 zur S-3-Leitlinie**

## **Magenkarzinom**

**Themenbereich: Palliative tumorspezifische Therapie**

**Systematische Suche nach Informationen  
zum medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstand  
und zur Bewertung der Evidenz**

**Institut für Medizinische Epidemiologie,  
Biometrie und Informatik  
Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg**

## **Impressum**

Herausgeber: Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der MLU Halle Wittenberg IMEBI

**Titel:** Evidenzbericht 2009 zur S-3-Leitlinie Magenkarzinom

**Themenbereich:** Palliative tumorspezifische Therapie  
Systematische Suche nach Informationen zum medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstand und zur Bewertung der Evidenz

**Auftraggeber:** Leitprogramm Onkologie der Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF und Deutsche Krebshilfe zur Neuerstellung der *S3-Leitlinie des Adenokarzinoms des Magens und des ösophagogastralen Übergangs*“ vertreten durch Herrn PD Dr. M. Moehler, Mainz

**Autoren:** Dr. med. Anna Dorothea Wagner <sup>1,2</sup> (Koordination)  
Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centre Pluridisciplinaire d’Oncologie, Centre Pluridisciplinaire d’Oncologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne und

<sup>2</sup> Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der MLU Halle Wittenberg

### **Redaktion und Gestaltung:**

Lena Minning, IMEBI Halle

### **Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik  
06097 Halle (Saale)

© IMEBI Halle 2010

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	5
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	7
<b>1 Auftrag .....</b>	<b>9</b>
<b>2 Themenbereich und Fragestellungen .....</b>	<b>9</b>
2.1 Stellenwert der palliativen Chemotherapie in der Erstliniensituation .....	9
2.1.1 Stellenwert der Monochemotherapie mit 5-FU bzw. oralen Fluoropyrimidinen .....	9
2.1.2 Beurteilung von Kombinationschemotherapieprotokollen in der palliativen Therapie.....	9
2.1.2.1 Cisplatin-haltige Kombinationstherapien .....	9
2.1.2.2 Oxaliplatin-haltige Kombinationstherapien .....	9
2.1.2.3 Capecitabine-haltige Kombinationstherapien .....	9
2.1.2.4 Docetaxel-haltige Kombinationstherapien .....	9
2.1.2.5 Irinotecan-haltige Kombinationstherapien .....	9
2.1.2.6 Etoposid-haltige Kombinationstherapien .....	10
2.1.3 Stellenwert der palliativen Chemotherapie in der Erstliniensituation bei älteren Patienten (> 65 J) .....	10
2.1.3.1 Beurteilung der Monotherapie bei älteren Patienten .....	10
2.1.3.2 Vergleich der Mono- und Kombinationstherapie bei älteren Patienten.....	10
2.2 Stellenwert der palliativen Chemotherapie in der Zweitliniensituation (Mono- und Kombinationstherapie).....	10
2.3 Therapie mit biologischen Substanzen in der Erst- und Zweitliniensituation .....	10
2.3.1 Welchen Stellenwert haben folgende biologische Substanzen in der palliativen Erst- und Zweitlinientherapie? .....	10
2.3.1.1 Cetuximab.....	10
2.3.1.2 Panitumumab.....	10
2.3.1.3 Bevacizumab .....	10
2.3.1.4 Trastuzumab.....	10
2.3.1.5 Catumaxomab .....	10
<b>3 Vorgehensweise .....</b>	<b>11</b>
3.1 Spezifizierung der Schlüsselfragen und Formulierung suchtauglicher Fragen durch eine Expertenkommission.....	11
3.2 Definition der inhaltlichen und methodischen Einschlusskriterien und der zu berücksichtigenden Endpunkte.....	11
3.2.1 Inhaltliche Einschlusskriterien.....	11
3.2.1.1 Patienten.....	11
3.2.1.2 Interventionen .....	11
3.2.1.3 Vergleichsinterventionen .....	11
3.2.1.4 Outcomes .....	12
3.2.2 Methodische Einschlusskriterien .....	12
3.3 Systematische Literaturrecherche .....	13
3.3.1 Elektronische Suche in folgenden Datenbanken .....	13
3.3.2 Manuelle Suche .....	16
3.4 Auswahl relevanter Literatur anhand der oben genannten definierten Kriterien..	16
3.5 Methodische Bewertung der für die jeweilige Fragestellung relevanten Literatur	16
3.5.1 Einschätzung der Studienqualität der Primärstudien .....	17
3.5.2 Inkonsistente Ergebnisse zwischen den Studien.....	18
3.5.3 Indirektheit der Evidenz .....	18
3.5.4 Geringe Präzision .....	18
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>19</b>
4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche .....	19
4.2 Einzeldarstellung der Ergebnisse und Diskussion der Validität (methodisch und inhaltlich) im Hinblick auf die zu beantwortende Frage .....	22

4.2.1	Stellenwert der palliativen Chemotherapie in der Erstliniensituation .....	22
4.2.1.1	Stellenwert der Monochemotherapie mit 5-FU bzw. oralen Fluoro-pyrimidinen ..	22
4.2.1.2	Beurteilung von Kombinationschemotherapieprotokollen in der palliativen Therapie.....	28
4.2.1.2.1	Cisplatin-haltige Kombinationstherapien .....	28
4.2.1.2.2	Oxaliplatin-haltige Kombinationstherapien .....	28
4.2.1.2.3	Capecitabine-haltige Kombinationstherapien .....	36
4.2.1.2.4	Docetaxel-haltige Kombinationstherapien .....	41
4.2.1.2.5	Irinotecan-haltige Kombinationstherapien .....	68
4.2.1.2.6	Etoposid-haltige Kombinationstherapien .....	77
4.2.1.3	Stellenwert der palliativen Chemotherapie in der Erstliniensituation bei älteren Patienten (> 65 J) .....	77
4.2.1.3.1	Beurteilung der Monotherapie bei älteren Patienten .....	77
4.2.1.3.2	Vergleich der Mono- und Kombinationstherapie bei älteren Patienten.....	78
4.2.2	Stellenwert der palliativen Chemotherapie in der Zweitliniensituation (Mono- und Kombinationstherapie).....	84
4.2.3	Therapie mit biologischen Substanzen in der Erst- und Zweitliniensituation .....	104
4.2.3.1	Welchen Stellenwert haben folgende biologische Substanzen in der palliativen Erst- und Zweitlinientherapie? .....	104
4.2.3.1.1	Cetuximab.....	104
4.2.3.1.2	Panitumumab.....	110
4.2.3.1.3	Bevacizumab .....	110
4.2.3.1.4	Trastuzumab.....	113
4.2.3.1.5	Catumaxomab .....	117
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>122</b>
<b>6</b>	<b>Referenzen .....</b>	<b>124</b>
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>128</b>

## Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AG	Arbeitsgemeinschaft
AGMT	Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
ASCO	American Society for Clinical Oncology
„AVAGAST“-Studie	Avastin in Gastric Cancer
BEV	bevacizumab
BSC	best supportive care
Ca	Carcinom
CDDP	Cisplatin
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CF	Cisplatin/5-FU
CFL	Cisplatin/5-FU/Leukovorin
CR	complete remission
CT	chemotherapy
d	Tag
DC	Docetaxel/Cisplatin
DCF	Docetaxel/Cisplatin/5-FU
DF	Docetaxel/5-FU
ECF	Epirubicin/Cisplatin/5-FU
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECX	Epirubicin/Cisplatin/Capecitabine
ELF	Etoposid/Leukovorin/5-FU
EMBASE	Excerpta Medica Database
EOF	Epirubicin/Oxaliplatin/5-FU
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EOX	Epirubicin/Oxaliplatin/Capecitabine
ESMO	European Society for Medical Oncology
„EXPAND“-Studie	“Eribitux in combination with Xeloda and cisplatin in advanced esophago-gastric cancer”
FA	Folinic Acid
FAMTX	5-FU/Adriamycin/Methotrexat
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLC	5-fluorouracil-leucovorin-cisplatin
FLO	5-FU/Leukovorin/Oxaliplatin
FP	5-FU/Cisplatin
FUP	5-FU/Cisplatin
GC	gastric cancer
GCSF	granulocyte-colony-stimulating factor
GE	gastroesophageal
GEJ	gastroesophageal junction
GI	gastrointestinal
h	Stunde
HADS	Hospital-Anxiety and Depression score
HD-FU	high-dose Fluorouracil
HER-2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR	Hazard ratio
ICH	International Conference on Harmonization
IF	Irinotecan/5-FU

IHC	Immunhistochemie
ILF	irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil and leucovorin
insg.	insgesamt
ITT	intention-to-treat
iv	intravenös
J.	Jahre
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky-Performance-Status
LOE	Level of Evidence
LOHP	Oxaliplatin
LQ	Lebensqualität
LV	Leucovorin
LV5-FU	5-FU/Leucovorin
max.	maximal
MCF	Mitomycin, Cisplatin, 5-Fluorouracil
mDCF	modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMC	Mitomycin C
Mo.	Monat
MTX	Methotrexat
n	Anzahl
NCI-CTC	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria
OFL	Oxaliplatin/5-FU/Leucovorin
ÖGÜ	ösophago-gastraler Übergang
ORR	Rate des objektiven Tumoransprechens
OS	observed survival
Pat.	Patient
PD	progression disease
PFS	progression free survival
PLF	CisPlatin/Leukovorin/5-FU
PP	per-protocol
PR	partial remission
PS	Performance status
q	wiederholt an
QLQ	Quality of Life Questionnaire
RCT	randomized controlled trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	relative risk
SD	stable disease
sek.	sekundär
TC	Taxotere/Cisplatin
TCF-Regime	Taxotere/Cisplatin/5-FU
TTP	time to progression
UFT	Uracil-Ftorafur
vs.	versus
WDH	Wiederholung
WHO	World Health Organisation
Wo.	Woche
wö.	wöchentlich
XP	Capecitabine/CisPlatin

## Abbildungsverzeichnis

Bild 1:	Zusammenfassung der Ergebnisse der Literaturrecherche (nur randomisierte Studien). Eine randomisierte Studie (Cunningham 2008) vergleicht sowohl Oxaliplatin vs. Cisplatin als auch Capecitabine vs. 5-FU-basierte Kombinationstherapien und wird deshalb in beiden Vergleichen aufgeführt. ....	20
Bild 2:	Vergleich von Mono- versus Kombinationstherapien, Endpunkt: overall survival (aus Wagner 2010). ....	24
Bild 3:	Vergleich Docetaxel-haltiger Regime versus Regime ohne Docetaxel, Endpunkt: overall survival (aus Wagner, 2010) ....	44
Bild 4:	Irinotecan-haltige Regime versus Regime ohne Irinotecan. Endpunkt: Overall survival (aus Wagner, 2010) ....	68

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zum Vergleich Mono- versus Kombinationstherapie .....	25
Tabelle 2:	Ergebnisse aktueller Studien zum Vergleich Mono- versus Kombinationstherapie .....	26
Tabelle 3:	Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zum Vergleich Oxaliplatin- versus Cisplatin-haltiger Kombinationstherapien .....	31
Tabelle 4:	Ergebnisse aktueller Studien zum Vergleich Oxaliplatin- versus Cisplatin-haltiger Kombinationstherapien .....	33
Tabelle 5:	Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zum Vergleich Capecitabine- versus 5-FU-haltiger Kombinationstherapien .....	38
Tabelle 6:	Ergebnisse aktueller Studien zum Vergleich Capecitabine- versus 5-FU-haltiger Kombinationstherapien .....	39
Tabelle 7:	Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zum Vergleich Docetaxel-haltiger Kombinationen versus Kombinationstherapien <i>ohne</i> Docetaxel .....	46
Tabelle 8:	Ergebnisse aktueller Studien zum Vergleich Docetaxel-haltiger Kombinationen versus Kombinationstherapien <i>ohne</i> Docetaxel .....	49
Tabelle 9:	Studienbeschreibung und Ergebnisse: Einarmige Studien zu modifizierten Docetaxel-haltigen Dreifachkombinationen in der First-line-Therapie .....	57
Tabelle 10:	Studienbeschreibung und Ergebnisse: Einarmige Studien zu modifizierten Docetaxel-haltigen Zweifachkombinationen in der First-line-Therapie .....	61
Tabelle 11:	Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zum Vergleich Irinotecan-haltiger Kombinationen versus Kombinationstherapien <i>ohne</i> Irinotecan.....	71
Tabelle 12:	Ergebnisse aktueller Studien zum Vergleich Irinotecan-haltiger Kombinationen versus Kombinationstherapien <i>ohne</i> Irinotecan.....	73
Tabelle 13:	Studienbeschreibung: Randomisierte Studien zu unterschiedlichen Monotherapien bei älteren Patienten.....	80
Tabelle 14:	Ergebnisse: Randomisierte Studien zu unterschiedlichen Monotherapien bei älteren Patienten.....	81
Tabelle 15:	Studienbeschreibung und Ergebnisse: Aktuelle Studien zur Chemotherapie bei älteren Patienten in der Zweitliniensituation (einarmige Phase II-Studien).....	82
Tabelle 16:	Studienbeschreibung: Randomisierte Studien zur Monotherapie mit Irinotecan versus best supportive care (BSC in der Zweitlinientherapie. ....	90
Tabelle 17:	Ergebnisse der aktuellen Studie zur Monotherapie versus best supportive care in der Zweitlinientherapie.....	91
Tabelle 18:	Studienbeschreibung und Ergebnisse: Aktuelle Studien zur Monotherapie in der Zweitliniensituation (einarmige Phase II-Studien).....	92

Tabelle 19: Studienbeschreibung und Ergebnisse: Aktuelle Studien zur Kombinationstherapie in der Zweitliniensituation (einarmige Phase II-Studien): Irinotecan-basierte Kombinationen.....	94
Tabelle 20: Studienbeschreibung und Ergebnisse: Aktuelle Studien zur Kombinationstherapie in der Zweitliniensituation (einarmige Phase II-Studien): Paclitaxel-basierte Kombinationen.....	95
Tabelle 21: Studienbeschreibung und Ergebnisse: Aktuelle Studien zur Kombinationstherapie in der Zweitliniensituation (einarmige Phase II-Studien): Docetaxel-basierte Kombinationen.....	97
Tabelle 22: Studienbeschreibung und Ergebnisse: Aktuelle Studien zur Kombinationstherapie in der Zweitliniensituation (einarmige Phase II-Studien): Oxaliplatin-basierte Kombinationen.....	100
Tabelle 23: Studienbeschreibung und Ergebnisse: Aktuelle Studien zur Kombinationstherapie in der Zweitliniensituation (einarmige Phase II-Studien): andere Kombinationen .....	101
Tabelle 24: Studienbeschreibung und Ergebnisse: Aktuelle Studien zum Einsatz von Cetuximab in der Erstlinientherapie.....	106
Tabelle 25: Studienbeschreibung und Ergebnisse: Aktuelle Studien zum Einsatz von Bevacizumab in der Erstlinientherapie. ....	111
Tabelle 26: Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zum Vergleich Chemotherapie mit Trastuzumab versus alleinige Chemotherapie .....	115
Tabelle 27: Ergebnisse: Aktuelle Studien zum Vergleich Chemotherapie mit Trastuzumab versus alleinige Chemotherapie .....	116
Tabelle 28: Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zum Vergleich Paracentese + intraperitoneale Therapie mit Catumaxomab versus alleinige Paracentese.....	119
Tabelle 29: Ergebnisse: Aktuelle Studie zum Vergleich Paracentese + intraperitoneale Therapie mit Catumaxomab versus alleinige Paracentese.....	121
Tabelle 30: Ausgeschlossene randomisierte Studien.....	128
Tabelle 31: Ausgewählte ausgeschlossene einarmige Phase II-Studien .....	131



# 1 Auftrag

Im Sommer 2008 wurde unter der Federführung von Herrn PD Dr. M. Möhler, Mainz bei der deutschen Krebshilfe ein Antrag zur Neuerstellung der „S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms“ gestellt, welcher im April 2009 bewilligt wurde. Dazu wurden im Rahmen eines formalisierten Konsensusverfahrens Schlüsselfragen identifiziert, für die eine systematische Aufbereitung der Literatur erfolgen sollte. Der Auftrag zur Bearbeitung der aufgeführten Fragen erging im Mai 2009 an Frau Dr. A. D. Wagner, Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie, Universitätsklinikum Lausanne, gemeinsam mit dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Direktor Prof. Dr. J. Haerting. Im Rahmen mehrerer Telefonkonferenzen im Frühjahr 2009 sowie eines Konsensustreffens im Juli 2009 wurden folgende konkrete Fragestellungen erarbeitet, zu welchen der vorliegende Evidenzbericht Stellung nehmen soll. Weiterhin wurde im Rahmen dieser Konferenzen die klinisch relevanten Endpunkte, hinsichtlich derer die Bewertung der Studien erfolgen soll, definiert. Diese sind: Überlebenszeit, Toxizität und Lebensqualität.

## 2 Themenbereich und Fragestellungen

### 2.1 Stellenwert der palliativen Chemotherapie in der Erstliniensituation

#### 2.1.1 Stellenwert der Monochemotherapie mit 5-FU bzw. oralen Fluoropyrimidinen

#### 2.1.2 Beurteilung von Kombinationschemotherapieprotokollen in der palliativen Therapie

##### 2.1.2.1 Cisplatin-haltige Kombinationstherapien

PLF (CisPlatin/Leukovorin/5-FU)  
ECF (Epirubicin/Cisplatin/5-FU)

##### 2.1.2.2 Oxaliplatin-haltige Kombinationstherapien

FLO (5-FU/Leukovorin/Oxaliplatin)  
EOF (Epirubicin/Oxaliplatin/5-FU)  
EOX (Epirubicin/Oxaliplatin/Capecitabine)

##### 2.1.2.3 Capecitabine-haltige Kombinationstherapien

XP (Capecitabine/CisPlatin)  
ECX (Epirubicin/Cisplatin/Capecitabine)

##### 2.1.2.4 Docetaxel-haltige Kombinationstherapien

DCF (Docetaxel/Cisplatin/5-FU)  
„modifizierte“ Docetaxel-haltige Protokolle

##### 2.1.2.5 Irinotecan-haltige Kombinationstherapien

IF (Irinotecan/5-FU)  
Irinotecan (Capecitabine)

- 2.1.2.6 Etoposid-haltige Kombinationstherapien**  
ELF (Etoposid/Leukovorin/5-FU)
  
- 2.1.3 Stellenwert der palliativen Chemotherapie in der Erstliniensituation bei älteren Patienten (> 65 J)**
  - 2.1.3.1 Beurteilung der Monotherapie bei älteren Patienten**
  - 2.1.3.2 Vergleich der Mono- und Kombinationstherapie bei älteren Patienten**
  
- 2.2 Stellenwert der palliativen Chemotherapie in der Zweitliniensituation (Mono- und Kombinationstherapie)**
  
- 2.3 Therapie mit biologischen Substanzen in der Erst- und Zweitliniensituation**
  - 2.3.1 Welchen Stellenwert haben folgende biologische Substanzen in der palliativen Erst- und Zweitlinientherapie?**
    - 2.3.1.1 Cetuximab**
    - 2.3.1.2 Panitumumab**
    - 2.3.1.3 Bevacizumab**
    - 2.3.1.4 Trastuzumab**
    - 2.3.1.5 Catumaxomab**

Für alle Themenbereiche wurden folgende patientenrelevante Endpunkte als klinisch relevant definiert:

1. Überlebenszeit (medianes Überleben)
2. Toxizität
3. Lebensqualität

Die Beurteilung der unterschiedlichen Therapien soll somit anhand dieser Endpunkte erfolgen.

### **3 Vorgehensweise**

Die Vorgehensweise bei der Ausarbeitung dieses Evidenzberichts orientiert sich an den allgemeinen Prinzipien bei der Erstellung systematischer Reviews (Higgins et al. Cochrane Reviewer Handbook 2009) bzw. bereits vorliegender Evidenzberichte (Nothacker et al., Evidenzbericht Brustkrebsfrüherkennung 2007). Dabei wird in folgenden Schritten vorgegangen:

#### **3.1 Spezifizierung der Schlüsselfragen und Formulierung suchtauglicher Fragen durch eine Expertenkommission**

Durch die Mitglieder der Arbeitsgruppe 5: Tumorgerichtete palliative Therapie, welche sich im Rahmen der ersten Konsensuskonferenz im November 2008 konstituiert hat, wurden im Rahmen mehrerer Telefonkonferenzen sowie per email in den Monaten Januar bis Juli 2009 die Schlüsselfragen spezifiziert und entsprechende suchtaugliche Fragen formuliert. Im Rahmen der Gruppenarbeit der AG 5 während der zweiten Konsensuskonferenz am 10. und 11. Juli 2009 in Mainz wurde dieser Fragenkatalog im Detail präzisiert.

#### **3.2 Definition der inhaltlichen und methodischen Einschlusskriterien und der zu berücksichtigenden Endpunkte**

##### **3.2.1 Inhaltliche Einschlusskriterien**

###### **3.2.1.1 Patienten**

Patienten mit inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens und des gastro-ösophagealen Übergangs.

###### **3.2.1.2 Interventionen**

Systemische, intravenöse oder orale Chemotherapie (Themenbereich 1 und 2) bzw. die oben aufgeführten „targeted therapies“ (Themenbereich 3).

###### **3.2.1.3 Vergleichsinterventionen**

Die Tatsache, dass es für die palliative systemische Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms eine einzige, international akzeptierte Standardchemotherapie nicht gibt, erschwert die Beurteilung der jeweiligen Therapieformen erheblich. Aus diesem Grund wurden als akzeptierte Vergleichsintervention für die Beurteilung der jeweils aufgeführten neueren Therapieregime sowohl 5-FU-/Cisplatin-haltige Zweifachkombinationen (z. B. PLF, FP) als auch 5-FU-/Cisplatin-/Anthrazyklin-haltige Dreifachkombinationen (z. B. ECF) herangezogen. Beide sind anerkannte therapeutische Optionen, die in den während der letzten Jahren durchgeführten Phase III-Studien als Referenzarme eingesetzt worden sind - auch wenn die Frage, ob ihre Wirkung vergleichbar ist, umstritten ist (Ilson 2007, Wagner 2006). Der jeweilige verwendete Referenzarm soll daher bei der Bewertung der Studienergebnisse berücksichtigt werden.

### **3.2.1.4 Outcomes**

Als für diesen Zweck wesentliche Endpunkte für die Bewertung der jeweiligen Studien wurden definiert und fließen gleichberechtigt in die Empfehlung ein:

- Überlebenszeit
- Toxizität
- Lebensqualität

Auf die Definition einer formalen Hierarchie unter diesen Outcome-Parametern wurde nach Diskussion in der Arbeitsgruppe bewusst verzichtet.

Die Beurteilung der Toxizität erfolgt nach den Kriterien des National Cancer Institute (NCI CTC; [ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html](http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html)), in der jeweiligen verwendeten Version. Dabei wurden im Rahmen dieses Berichts alle Grad-III- und Grad-IV-Toxizitäten dokumentiert, welche bei mindestens 5 % der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind. Weiterhin wurde für solche Grad-III- und Grad-IV-Toxizitäten, die in einem Arm mit einer Häufigkeit von > 5 % aufgetreten sind, die Häufigkeit im jeweiligen Referenzarm angegeben. Zusätzlich wurden die Rate an therapieassoziierten Todesfällen und der Anteil derjenigen Patienten, welche ihr Einverständnis an der Teilnahme der jeweiligen Studie zurückgezogen haben, als weitere Parameter zur Beurteilung der Toxizität eines Therapieregimes aufgeführt und in die Bewertung einbezogen.

Sowohl das progressionsfreie Überleben, als auch die Raten des objektiven Tumoransprechens wurden im Rahmen dieses Evidenzberichts dokumentiert, aber nicht zur Bewertung der Ergebnisse herangezogen.

### **3.2.2 Methodische Einschlusskriterien**

Wesentliches methodisches Einschlusskriterium für alle Fragestellungen sind randomisierte, kontrollierte klinische Studien und deren zusammengefasste Auswertung in Form von systematischen Reviews, da diese gemäß dem „Oxford Centre for Evidence-based Medicine“ (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>) als höchste Stufe der Evidenz (Stufen 1b und 1a) gelten. Sowohl Fall-Kontroll-Studien, als auch Kohortenstudien wurden als für die aufgeführten Fragestellungen nicht relevant erachtet. Wegen der einerseits unzureichenden Datenlage aus voll publizierten, randomisierten klinischen Studien sowie der andererseits großen klinischen Relevanz dieser Fragestellungen wurden für die Themenbereiche 2.2 und die Beurteilung der „modifizierten Docetaxel-haltigen Protokolle“ auftragsgemäß außerdem prospektive, nicht randomisierte Phase II-Studien sowie für Frage 2.3 auch Abstracts in die Suche einbezogen. Für den Themenbereich 2.1 wurden Abstracts nur dann berücksichtigt, falls es sich um randomisierte Phase III-Studien handelt, deren Ergebnisse durch Kontakt zum Erstautor bestätigt wurden.

### 3.3 Systematische Literaturrecherche

Zum Thema „Chemotherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms“ lag bei Erteilung der Auftrags zur Ausarbeitung dieses Berichts und während Ausarbeitung und Diskussion der Leitlinie im Rahmen der Konsensuskonferenzen ein systematischer Review (Wagner et al., the Cochrane Library 2005) vor. In diesem Review wurde die vorhandene Literatur bis einschließlich 2004 berücksichtigt. Ein Update dieses Review (Wagner 2006) schließt die vorhandene Literatur bis einschließlich 2005 ein. Die Fragestellungen 2.2 und 2.3 dieses Berichts sind in diesem Review nicht thematisiert.

Vor diesem Hintergrund erfolgte in dem vorliegenden Bericht eine Aufarbeitung der aktuellen Literatur inklusive der Fragestellungen bzw. Themenbereiche 2.2 und 2.3. Eine systematische elektronische Literaturrecherche erfolgte im März 2009, welche auftragsgemäß die letzten 5 Jahre (2004 bis März 2009) berücksichtigt. Die Ergebnisse dieser Recherche wurden in einer ersten Version des Evidenzberichts als Grundlage für die Erarbeitung der Empfehlungen und Hintergrundtexte im Oktober 2009 zur Verfügung gestellt.

Im Dezember 2009 erfolgte eine Aktualisierung derselben Recherche, deren Ergebnisse für die Gesamtbeurteilung der Evidenz keine relevanten Änderungen ergaben. Auf eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse dieser aktualisierten Recherche wurde deshalb verzichtet. Allerdings wurden die Ergebnisse des in der Zwischenzeit erschienenen, aktualisierten Cochrane-Reviews („Chemotherapy for advanced gastric cancer“, Wagner et al., the Cochrane Library 2010) in die endgültige Version dieses Berichts einbezogen, ebenso wie in der Zwischenzeit erschienene, endgültige Publikationen von vorher identifizierten und als Abstract publizierten Studien.

Es erfolgten folgende Recherchen:

#### 3.3.1 Elektronische Suche in folgenden Datenbanken

- a) Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews u. a.
- b) MEDLINE
- c) EMBASE

Dabei wurde die „Cochrane highly sensitive search strategy“ (Higgins 2009) eingesetzt.

Zu a) Suchstrategie für Cochrane Datenbanken:

1. exp stomach neoplasms/
2. (stomach adj5 neoplas\$).ti,ab.
3. (stomach adj5 cancer\$).ti,ab.
4. (stomach adj5 carcin\$).ti,ab.
5. (stomach adj5 tumo\$).ti,ab.
6. (stomach adj5 metasta\$).ti,ab.
7. (stomach adj5 malign\$).ti,ab.
8. (gastric adj5 neoplas\$).ti,ab.
9. (gastric adj5 cancer\$).ti,ab.
10. (gastric adj5 carcin\$).ti,ab.

11. (gastric adj5 tumo\$).ti,ab.
12. (gastric adj5 metasta\$).ti,ab.
13. (gastric adj5 malig\$).ti,ab.
14. or/1-13
15. exp drug therapy/
16. chemothera\$.ti,ab.
17. drug therap\$.ti,ab.
18. antineoplastic\$.ti,ab.
19. or/15-18
20. exp palliative care/
21. palliat\$.ti,ab.
22. unresect\$.ti,ab.
23. inopera\$.ti,ab.
24. advanc\$.ti,ab.
25. (best adj5 support\$ adj5 care).ti,ab.
26. unopera\$.ti,ab.
27. (non adj5 resect\$).ti,ab.
28. nonresect\$.ti,ab.
29. or/20-28
30. 14 and 19
31. 29 and 30
32. limit 31 to yr="2004-2009"

Zu b) Suchstrategie für MEDLINE:

1. randomized controlled trial.pt.
2. controlled clinical trial.pt.
3. randomized.ab.
4. placebo.ab.
5. drug therapy.fs.
6. randomly.ab.
7. trial.ab.
8. groups.ab.
9. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
10. humans.sh.
11. 9 and 10
12. exp stomach neoplasms/
13. (stomach adj5 neoplas\$).tw.
14. (stomach adj5 cancer\$).tw.
15. (stomach adj5 carcin\$).tw.
16. (stomach adj5 tumo\$).tw.
17. (stomach adj5 metasta\$).tw.
18. (stomach adj5 malig\$).tw.
19. (gastric adj5 neoplas\$).tw.
20. (gastric adj5 cancer\$).tw.
21. (gastric adj5 carcin\$).tw.
22. (gastric adj5 tumo\$).tw.
23. (gastric adj5 metasta\$).tw.
24. (gastric adj5 malig\$).tw.
25. or/12-24
26. exp drug therapy/
27. chemothera\$.tw.
28. drug therap\$.tw.
29. antineoplastic\$.tw.
30. or/26-29
31. exp palliative care/

32. palliat\$.tw.
33. unresect\$.tw.
34. inopera\$.tw.
35. advanc\$.tw.
36. (best adj5 support\$ adj5 care).tw.
37. unopera\$.tw.
38. (non adj5 resect\$).tw.
39. nonresect\$.tw.
40. or/31-39
41. 25 and 30
42. 40 and 41
43. 42 and 11
44. limit 43 to yr="2004-2009"

Zu c) Suchstrategie für EMBASE:

1. exp randomized controlled trial/
2. randomi?ed controlled trial\$.tw.
3. exp randomization/
4. exp single blind procedure/
5. exp double blind procedure/
6. or/1-5
7. animal.hw.
8. human.hw.
9. 7 not (7 and 8)
10. 6 not 9
11. exp clinical trial/
12. (clin\$ adj3 stud\$).ti,ab,tw.
13. (clin\$ adj3 trial\$).ti,ab,tw.
14. ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj3 (blind\$ or mask\$)).ti,ab,tw.
15. exp placebo/
16. placebo\$.ti,ab,tw.
17. random.ti,ab,tw.
18. (crossover\$ or cross-over\$).ti,ab,tw.
19. or/11-18
20. 19 not 9
21. 20 not 10
22. exp comparative study/
23. exp evaluation/
24. exp prospective study/
25. exp controlled study/
26. (control\$ or prospective\$ or volunteer\$).ti,ab,tw.
27. or/22-26
28. 27 not 9
29. 10 or 21 or 28
30. exp stomach tumor/
31. (stomach adj5 neoplas\$).tw.
32. (stomach adj5 cancer\$).tw.
33. (stomach adj5 carcin\$).tw.
34. (stomach adj5 tumo\$).tw.
35. (stomach adj5 metasta\$).tw.
36. (stomach adj5 malig\$).tw.
37. (gastric adj5 neoplas\$).tw.
38. (gastric adj5 cancer\$).tw.
39. (gastric adj5 carcin\$).tw.
40. (gastric adj5 tumo\$).tw.

41. (gastric adj5 metasta\$.tw.
42. (gastric adj5 malig\$.tw.
43. or/30-42
44. exp drug therapy/
45. chemothera\$.tw.
46. drug therap\$.tw.
47. antineoplastic\$.tw.
48. or/44-47
49. exp palliative therapy/
50. palliat\$.tw.
51. unresect\$.tw.
52. inopera\$.tw.
53. advanc\$.tw.
54. (best adj5 support\$ adj5 care).tw.
55. unopera\$.tw.
56. (non adj5 resect\$.tw.
57. nonresect\$.tw.
58. or/49-57
59. 43 and 48
60. 58 and 59
61. 60 and 29
62. limit 61 to yr="2004-2009"

### **3.3.2 Manuelle Suche**

Eine manuelle Suche erfolgte in Referenzlisten relevanter Studien sowie folgenden Konferenzbänden:

- „American Society for Clinical Oncology“ (ASCO 2004 - 2009),
- „European Society for Medical Oncology“ (ESMO 2004 - 2008),
- „European Council of Clinical Oncology“, ebenfalls aus den Jahren 2004 - 2009

### **3.4 Auswahl relevanter Literatur anhand der oben genannten definierten Kriterien**

Die Literatursuche erfolgt für die jeweilige Fragestellung anhand der unter Punkt 3.2.1 definierten inhaltlichen und methodischen Kriterien.

### **3.5 Methodische Bewertung der für die jeweilige Fragestellung relevanten Literatur**

Die Qualitätseinschätzung reflektiert, inwieweit der Studieneffekt glaubwürdig ist. (Guyatt et al. 2008). Die Stärke der Evidenz (Level of evidence) wurde Studien nach dem GRADE-Prinzip (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) abgewertet, wenn Einschränkungen in den Punkten 3.5.1-3.5.4 beobachtet wurden.



### 3.5.1 Einschätzung der Studienqualität der Primärstudien

Bei der methodischen Bewertung der Literatur wurden folgende Kriterien berücksichtigt (modifiziert nach: Higgins 2009, Jadad 1996). Eine einfache oder doppelte Verblindung wird bei Studien zur intravenösen Chemotherapie bzw. solchen Studien, die sowohl intravenöse als auch oral zu verabreichende Medikamente einsetzen, in der Regel nicht durchgeführt, weil zwischen den unterschiedlichen Regimen in den meisten Fällen Unterschiede in der Applikationsform und -dauer bestehen. Eine Verblindung ist aus diesem Grund nicht praktikabel. Aus diesem Grund erscheint die sowohl von der Cochrane Collaboration als auch im „Jadad-Score“ (Jadad 1996) gestellte Frage nach der Verblindung nicht angemessen um die zu diesem Thema relevanten Studien zu beurteilen. Hingegen erscheint die Frage nach der Vergleichbarkeit der Patientengruppen zusätzlich relevant. Auf zusätzliche Fragen, wie z. B. nach einer verblindeten Beurteilung der radiologischen Befunde, wurde in diesem Bericht nicht eingegangen, weil diese auf die als relevant definierten Endpunkte keinen Einfluss haben.

1. War die Methode der Randomisation (Erzeugung und verblindete Zuweisung der Randomisierungslisten) adäquat?
2. Waren die Patientengruppen hinsichtlich der wichtigsten prognostischen Parameter vergleichbar?
3. Wurde die Zahl von Patienten, die ihr Einverständnis zur Studienteilnahme zurückgenommen haben, „dropouts“ oder „lost to follow up“ vollständig beschrieben?
4. Wurde die Analyse als „Intention-to-treat“-Analyse oder Analyse der „Full analysis Set“ (unter Ausschluss der Patienten, welche keine Therapie erhielten) durchgeführt?

Als „wichtigste prognostische Parameter“ wurden definiert:

- a) Tumorstadium (lokal fortgeschritten versus metastasiert)
- b) Aktivitätsindex (Eastern Cooperative Oncology Group Activity Index 0 - 1 versus 2 - 3)
- c) Zahl der befallenen Organe (1 versus mehr als 1).

Dabei werden Unterschiede von mehr als 15 % zwischen den Therapiearmen als klinisch relevant definiert. Bezüglich des Alters werden Unterschiede von mehr als 5 Jahren als klinisch relevant angesehen.

Diese Fragen werden mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet. Diese Beurteilung wird für alle Studien dokumentiert. Studien, für die alle Fragen mit „Ja“ beantwortet werden können, werden als „methodisch adäquat“ bezeichnet. Studien, für die nur ein Teil dieser Fragen mit „Ja“ beantwortet werden kann, werden als „methodisch teilweise adäquat“ bezeichnet.

### **3.5.2 Inkonsistente Ergebnisse zwischen den Studien**

Große Heterogenität im Behandlungseffekt zwischen den Primärstudien deutet auf Unterschiede im zu beschreibenden Behandlungseffekt hin. Ursachen für Heterogenität können zum Beispiel Unterschiede in der Patientenpopulation oder Dosierungsunterschiede sein. Kann die Heterogenität nicht erklärt werden, sinkt die Stärke der Evidenz. Statistisch wird die Heterogenität auf der Grundlage des  $\text{Chi}^2$ -Tests und der  $I^2$ -Statistik zur Quantifizierung der Heterogenität beurteilt (Higgins 2009).

### **3.5.3 Indirektheit der Evidenz**

Indirekte Vergleiche liegen dann vor, wenn die Studienpopulation, die Intervention oder die Vergleichsgruppe von den unter 3.2.1 definierten Kriterien abweichen. In diesen Fällen erfolgt eine Abwertung des bestehenden Evidenzlevels.

### **3.5.4 Geringe Präzision**

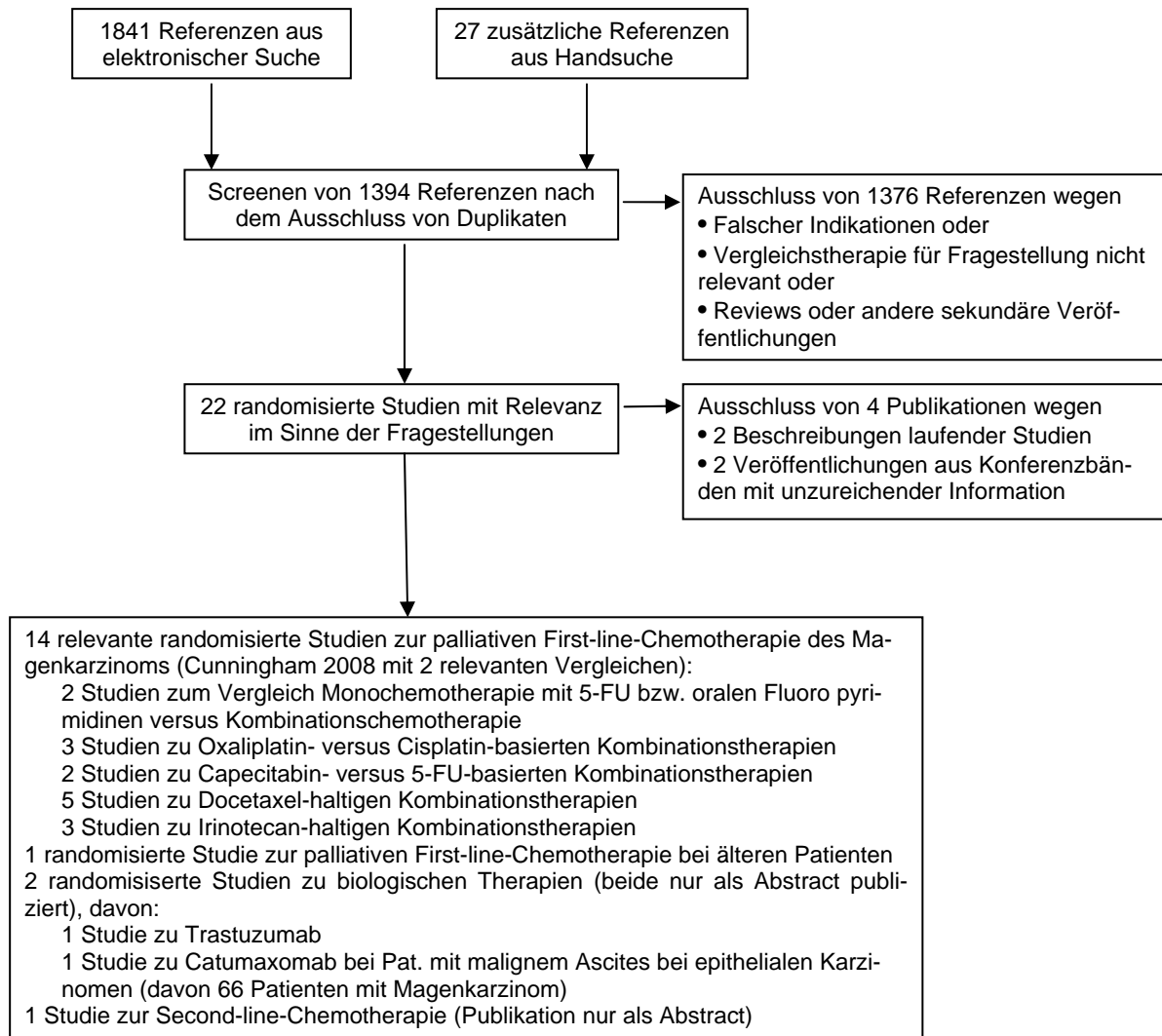
Werden in Studien nur wenige Patienten eingeschlossen und treten relativ wenige Ereignisse auf (z. B. bei Toxizitäten), werden die Konfidenzintervalle sehr breit und die Ergebnisse entsprechend ungenau. In der Beurteilung des Levels of Evidence erfolgt in diesen Fällen ebenso eine Abwertung.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche**

Alle Ergebnisse der im März 2009 durchgeführten Recherche in MEDLINE (950 Referenzen), EMBASE (834 Referenzen), CENTRAL (57 Referenzen) sowie die Ergebnisse einer Handsuche in den Konferenzbänden (27 Referenzen) wurden in einer Datenbank gesammelt. Doppelte Einträge wurden gelöscht, sodass insgesamt 1394 potentiell relevante Referenzen vorlagen. Die Überprüfung der Einschlusskriterien erfolgte auf der Grundlage der in Abschnitt 3.2 dargelegten Kriterien (Indikation: Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom), der verglichenen Chemotherapien und dem beschriebenen Studiendesign (randomisierte Studien). Insgesamt wurden 15 relevante, randomisierte Studien zur palliativen First-line-Chemotherapie, 2 randomisierte Studien zu biologischen Therapien und 1 randomisierte Studie zur Second-line-Therapie identifiziert.

In zwei Referenzen wurde lediglich das Design von aktuell laufenden Studien beschrieben (Morita 2007, Takahashi 2004). Von einer weiteren Studie konnten zusätzlich zum vorliegenden Abstract keine weiteren Informationen gewonnen werden (El-said 2005). Von einer anderen Studie (Ajani 2009) waren zum Zeitpunkt der Recherche nach Angaben des Autors die Ergebnisse in Subgruppen noch nicht endgültig. Zur Studie von Ridwelski 2008 wurden umfangreiche unveröffentlichte Informationen zur Verfügung gestellt. Die Zusammenfassung der Ergebnisse der Literaturrecherche (ausschließlich randomisierte Studien) nach dem Prisma-Statement (Moher 2009) ist in Bild 1 dargestellt.



**Bild 1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Literaturrecherche (nur randomisierte Studien). Eine randomisierte Studie (Cunningham 2008) vergleicht sowohl Oxaliplatin vs. Cisplatin als auch Capecitabine vs. 5-FU-basierte Kombinationstherapien und wird deshalb in beiden Vergleichen aufgeführt.**

Zusätzlich zu den hier aufgeführten, randomisierten Studien wurden 22 relevante, einarmige Studien zu modifizierten Docetaxel-haltigen Therapien (Tabellen 9 und 10) und zwei einarmige Studien zur Chemotherapie bei älteren Patienten (Tabelle 15) identifiziert.

Zur palliativen Chemotherapie in der Zweitliniensituation konnten 26 prospektive, einarmige Studien gefunden werden: vier zur Monotherapie (Tabelle 18), zwei zu Irinotecan-haltigen Kombinationstherapien (Tabelle 19), vier zu Paclitaxel-haltigen Kombinationstherapien (Tabelle 20), neun zu Docetaxel-haltigen Kombinationstherapien (Tabelle 21), eine zu Oxaliplatin-haltigen Kombinationstherapien (Tabelle 22), sowie sechs Studien zu anderen Kombinationstherapien (Tabelle 23). Zusätzlich wurden insgesamt vier retrospektive Analyse beschrieben (ebenso aufgeführt in den Tabellen 18, 19, 22 und 23), die aufgrund relativ grosser Fallzahlen ebenso relevant erschienen.

Zur Anwendung biologischer Substanzen in der Erstlinientherapie werden zwölf weitere Studien diskutiert, davon neun Studien zur Anwendung von Cetuximab (Tabelle 24) und drei Studien zum Einsatz von Bevacizumab (Tabelle 25).

Die Beschreibung der Studien und Darstellung ihrer Ergebnisse sowie die Beurteilung ihrer methodischen Qualität erfolgt übersichtlich in Tabellenform. Die Heterogenität zwischen den Primärstudien wurde statistisch und klinisch beurteilt.

Die vollständigen Referenzen zu den in den Tabellen aufgeführten Studien sind jeweils am Ende des Texts der jeweiligen Kapitel vor den Evidenztabelle angegeben. Eine Referenzliste, welche sämtliche weiteren, im Text erwähnten Referenzen enthält, findet sich in Kapitel 6.

## **4.2 Einzeldarstellung der Ergebnisse und Diskussion der Validität (methodisch und inhaltlich) im Hinblick auf die zu beantwortende Frage**

### **4.2.1 Stellenwert der palliativen Chemotherapie in der Erstliniensituation**

#### **4.2.1.1 Stellenwert der Monochemotherapie mit 5-FU bzw. oralen Fluoropyrimidinen**

Hintergrund: Die Beurteilung des Stellenwertes der Monochemotherapie mit 5-FU bzw. oralen Fluoropyrimidinen erfolgt durch die Analyse von Studien, welche die Monochemotherapie mit Fluoropyrimidinen mit unterschiedlichen Kombinationschemotherapien vergleichen. Dabei wird die Kombinationstherapie heute als Standard angesehen.

Die systematische Aufarbeitung der bis einschließlich März 2009 publizierten Literatur zum Vergleich der Mono- versus Kombinationstherapie in einem Cochrane Review (insgesamt 13 randomisierte Studien mit einer Gesamtzahl von 1.914 Patienten) konnte einen statistisch signifikanten und konsistenten Überlebensvorteil zu Gunsten der Kombinationstherapie nachweisen (HR für das Gesamtüberleben von 0.82, 95 % KI 0.74 - 0.90). Die Heterogenität ist dabei nichtsignifikant (Cochrane's Q-Test für Heterogenität  $p = 0.38$ ). Dies entspricht einem medianen Überleben von 8.3 versus 6.7 Monaten für die mit Kombinations- versus Monotherapie behandelten Patienten. Die Analyse der Zeit zur Tumorprogression hatte einen noch größeren Vorteil für die Kombinationstherapie gezeigt (HR 0.67, 95 % KI 0.49 - 0.93) (Wagner 2010). Beim Vergleich der Toxizitäten bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Mono- und Kombinationstherapie. Die Lebensqualität wurde nur in einer für diesen Vergleich relevanten Studie untersucht (Bouché 2004). Dort wurde sowohl für die Mono- als auch für die Kombinationstherapie eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität während (im Vergleich zu vor) der Therapie nachgewiesen.

Erwähnt werden soll in diesem Zusammenhang weiterhin eine randomisierte Studie ( $n = 254$ ), die in oben genanntem Review identifiziert wurde, welche die Monotherapie mit 5-FU mit der Kombination aus 5-FU und Mitomycin-C verglichen hat (Tebbutt 2002). Diese Arbeit wurde wegen cross-over einer relevanten Anzahl von Patienten nicht in den Vergleich von Mono- und Kombinationstherapie in oben genannter Meta-Analyse einbezogen. Weiterhin entspricht die eingesetzte Kombinationstherapie nicht dem heute akzeptierten Standard (siehe Punkt 3.2.1.3). Trotzdem liefert diese Studie für die Beurteilung des Stellenwertes der Monotherapie wichtige Informationen: Neben der Lebensqualität wurden die klinischen Symptome in beiden Therapiearmen untersucht. In beiden Therapiearmen konnte eine Verbesserung der Tumorsymptome nachgewiesen werden. Die Lebensqualität, erfasst mit dem EORTC QLQ C-30 Fragebogen, zeigte keine relevanten Unterschiede im Untersuchungszeitraum (von Einleitung der Behandlung bis 24 Wochen später) zwischen den Therapiearmen oder im Verlauf unter der Therapie.

Methodische Diskussion: Die methodische Analyse der beiden aktuellen, in der Tabelle zum Vergleich Mono- versus Kombinationstherapie aufgeführten Studien (Koizumi 2008; Lutz 2007) weist keine relevanten methodischen Mängel auf. Die Ergebnisse sind zu den vorhergehenden Studien konsistent. Allerdings soll erwähnt werden, dass die größere dieser beiden Studien (Koizumi 2008) ausschließlich in Japan

durchgeführt wurde. Statt 5-FU wurde in dieser Studie das orale Fluoropyrimidin S-1 eingesetzt.

Der Evidenzgrad (LOE 1b) für randomisierte Studien mit engen Konfidenzintervallen wird bei Lutz 2007 wegen der relativ geringen Patientenzahlen und der sich daraus ergebenden, breiten Konfidenzintervalle mit entsprechend geringerer Präzision bezüglich des Endpunkts Überleben, die die Genauigkeit der Evidenz herabsetzen, abgewertet (LOE 1b-). Die Lebensqualität wurde in beiden Studien nicht gemessen.

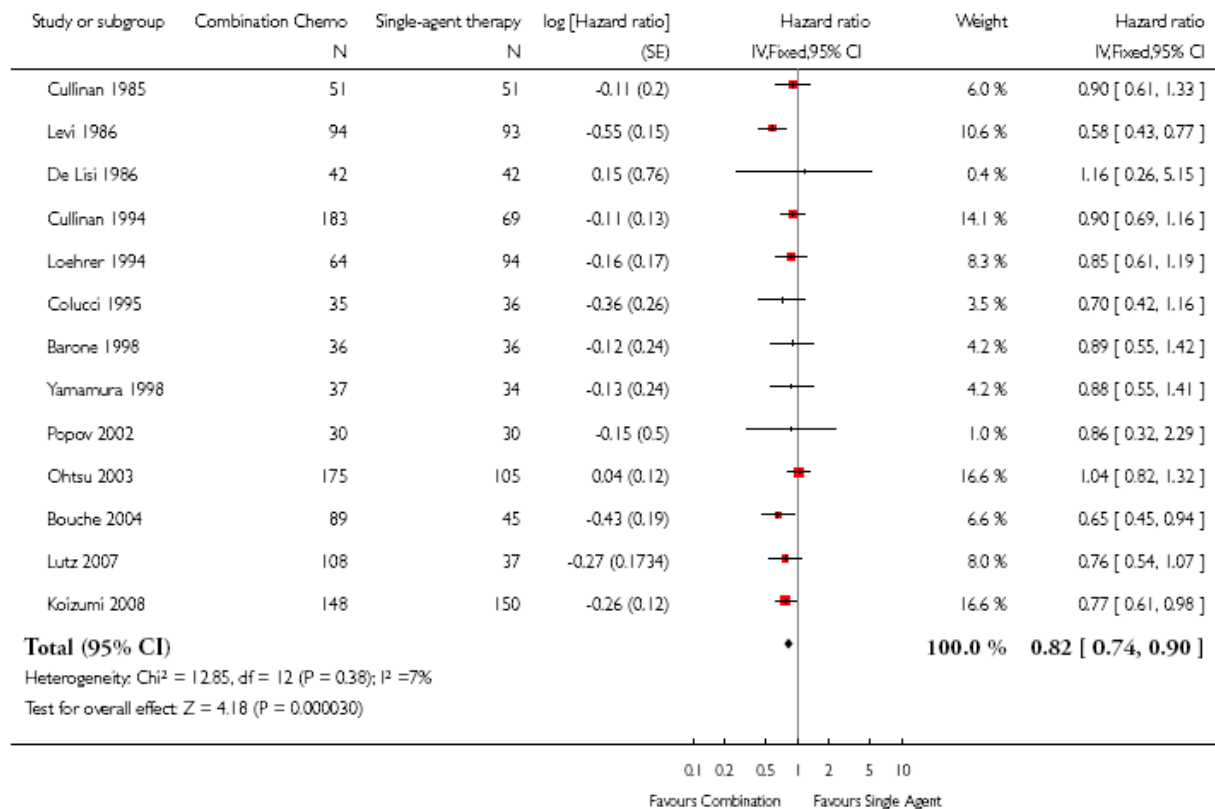
Inhaltliche Diskussion: Die Ergebnisse der aktuellen Recherche sind in der Tabelle zur Kombinations- versus Monotherapie zusammengefasst (Tabelle 1). Insgesamt bestätigen beide Studien die Überlegenheit der Kombinations- im Vergleich zur Monotherapie im Hinblick auf progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben bei allerdings verstärkter Toxizität. Der absolut gesehen größere Überlebensvorteil der Kombinationstherapie aus S-1/Cisplatin im Vergleich zu S-1 alleine (HR 0.77, 95 % KI 0.61 - 0.98, medianes Überleben 13 versus 11 Monate) könnte auf eine größere Wirksamkeit der Cisplatin-/Fluoropyrimidin-basierten im Vergleich zu den in die oben genannte Metaanalyse eingeschlossenen, zumeist Fluoropyrimidin-/Anthrazyklinhaltigen Chemotherapiekombinationen hindeuten.

Eine weitere kleine (n = 60), 2008 endgültig publizierte Studie (Popov 2008), wurde als Abstract bereits 2002 publiziert und in die oben genannte Meta-Analyse einbezogen. Aus diesem Grund wurde sie in dieser Tabelle nicht erneut aufgeführt. Zu insgesamt 2 weiteren, für diese Fragestellung relevanten, randomisierten Studien (Boku ASCO 2007; Chin ASCO 2007) liegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Ergebnisse lediglich als Abstract vor. Für die von Chin et al. publizierte Studie liegen bisher keine Daten zum Überleben vor, ein Kontakt zum Erstautor war nicht erfolgreich. Für die von Boku publizierte Arbeit konnten durch Kontakt zum Erstautor keine zusätzlichen Informationen oder eine Bestätigung der Ergebnisse erhalten werden. Aus diesen Gründen wurden beide Arbeiten in den Tabellen 1 und 2 nicht aufgeführt. Die als Abstract publizierten Daten von Boku et al. bestätigen für die Kombination aus Irinotecan und Cisplatin eine statistisch nichtsignifikante Überlegenheit der Kombinationstherapie (Irinotecan/Cisplatin: medianes Überleben 12.3 Monate) im Vergleich zur Monotherapie mit 5-FU (medianes Überleben 10.8 Monate) oder S-1 (medianes Überleben 11.4 Monate). Eine randomisierte Phase II-Studie (Lee 2008), in der die Monotherapien mit S-1 und Capecitabine bei Patienten über 65 Jahre miteinander verglichen wurden, wird im Abschnitt: Stellenwert der palliativen Chemotherapie in der Erstliniensituation bei älteren Patienten/Beurteilung der Monotherapie (4.2.1.3.1) dargestellt und diskutiert.

Die statistische Zusammenfassung der Daten aller gegenwärtig für diesen Vergleich zur Verfügung stehenden Studien (13 randomisierte Studien mit insgesamt 1915 Patienten) bestätigt einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil der Kombinationstherapie (HR 0.81, 95 % KI 0.74 - 0.90). Dies entspricht einem Unterschied im gepoolten medianen Überleben von 8.3 versus 6.7 Monaten. Die Heterogenität zwischen den Studien ist aus statistischer Sicht gering.

Zusammenfassend lässt sich zum Stellenwert der Monotherapie mit 5-FU bzw. oralen Fluoropyrimidinen sagen, dass für die Monotherapie mit Fluoropyrimidinen eine Verbesserung der klinischen Symptome sowie ein Erhalt der Lebensqualität in einer randomisierten Studie nachgewiesen angegeben (Tebbutt 2002). Der Ver-

gleich der Mono- mit der Kombinationstherapie in den aktuell publizierten randomisierten Studien bestätigt die in mehreren Metaanalysen (Wagner 2006, Wagner 2010) beschriebene, signifikante Überlegenheit der Kombinationstherapie in Bezug auf Überlebenszeit und progressionsfreies Überleben (siehe Bild 2). Allerdings ist die Toxizität der Kombinationstherapie verstärkt. Die Lebensqualität wurde in beiden aktuellen Studien zu diesem Vergleich nicht untersucht.



**Bild 2: Vergleich von Mono- versus Kombinationstherapien, Endpunkt: overall survival (aus Wagner 2010).**

### Referenzen zu Tabellen 1 und 2:

Lutz MP, Wilke H, Wagener DJT, Vanhoefer U, Jeziorski K, Hegewisch-Becker S, Balleisen L, Joossens E, Jansen RL, Debois M, Bethe U, Praet M, Wils J, Van Cutsem E. Weekly infusional high-dose Fluorouracil (HD-FU), HD-FU plus Folinic Acid (HD-FU/FA), or HD-FU/FA plus biweekly Cisplatin in advanced gastric cancer: Randomized Phase II Trial 40953 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group and the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25 (18): 2580-2585.

Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, Miyashita K, Nishizaki T, Kobayashi O, Takiyama W, Toh Y, Nagaie T, Takagi S, Yamamura Y, Yanaka K, Orita H, Takeuchi M. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncology* 2008; 9: 215–21.



**Tabelle 1: Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zum Vergleich Mono- versus Kombinationstherapie**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patientenzahl	Patientenmerkmale	Intervention: Kombinationstherapie	Vergleichs-Intervention: Monotherapie	Nach-Verfolgung	Outcomes	Methodische Qualität	Bemerkungen
<b>Lutz 2007</b> Journal of Clinical Oncology	<ul style="list-style-type: none"> <li>• multi-zentrische RCT</li> <li>• 3 Arme</li> <li>• N = 145</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adeno-Ca des Magens</li> <li>• &lt; 75 Jahre (median 58/65/62 J)</li> <li>• PS 0 - 1: 92, bzw. 96 %</li> </ul>	<p><b>HD-FA/FU:</b></p> <p>5-FU 2600 mg/m<sup>2</sup>/24 Stunden + dI-FA 500 mg/m<sup>2</sup> oder I-FA 250 mg/m<sup>2</sup></p> <p><b>HD 5-FU/FA/Cis:</b></p> <p>Cis 50 mg/m<sup>2</sup> d d 1, 15, 29; dI-FA 500 mg/m<sup>2</sup> oder I-FA 250 mg/m<sup>2</sup> + 5-FU 2000 mg/m<sup>2</sup>/24 Stunden an Tag 1, 8, 15, 22, 29 und 36 alle 8 Wochen</p>	<p><b>HD FU:</b></p> <p>5-FU 3000 mg/m<sup>2</sup>/24 Stunden wöchentlich</p>	Median 45 Monate	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <p>ORR</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <p>PFS and OS, Toxizität</p>	<p>Randomisation adäquat: ja</p> <p>Gruppen vergleichbar: ja</p> <p>Beschreibung von dropouts etc: ja</p> <p>ITT-Analyse: ja</p> <p><b>Gesamtbeurteilung:</b></p> <p><b>Adäquat</b></p>	
<b>Koizumi 2008</b> Lancet Oncology	<ul style="list-style-type: none"> <li>• multi-zentrische RCT</li> <li>• 2 Arme</li> <li>• N = 305</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adeno-Ca des Magens</li> <li>• 20 - 74 Jahre (median 62 J)</li> <li>• ECOG 0/1/2 72%/26%/3%</li> </ul>	<p><b>C-S-1:</b></p> <p>Cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup> iv d 8, gefolgt von 2 Wochen Pause alle 5 Wochen + S-1 (40 – 60 mg in Abhängigkeit von der Körperoberfläche) per os, 2 x/Tag über 3 Wochen</p>	<p><b>S-1 Monotherapie:</b></p> <p>S-1 (40 – 60 mg in Abhängigkeit von der Körperoberfläche) per os, 2 x/Tag über 4 Wochen, gefolgt von 2 Wochen Pause alle 6 Wochen</p>	Median 34.7 Monate	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <p>OS</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <p>PFS, ORR, Toxizität</p>	<p>Randomisation adäquat: ja</p> <p>Gruppen vergleichbar: ja</p> <p>Beschreibung von dropouts: ja</p> <p>ITT-Analyse: ja</p> <p><b>Gesamtbeurteilung:</b></p> <p><b>Adäquat</b></p>	Studie wurde ausschließlich in Japan durchgeführt

**Tabelle 2: Ergebnisse aktueller Studien zum Vergleich Mono- versus Kombinationstherapie**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Kombinationstherapie	OS (Mo- nate, 95 % KI)	RR WHO (%, 95 % KI)	PFS (Mo- nate) 95 % KI)	Toxizität (Grad III/IV, in % der Patienten) therapieassoziierte Todesfälle (in % der Patienten) Zurücknahme des Einverständnisses (in % der Patienten)	Lebensqualität/ Symptomkontrolle	Bemerkungen  Oxford Centre Level of Evi- dence:
	Monotherapie						
Lutz 2007  Journal of Clinical Oncology	HD-FU/FA (n = 54)	8.9 (7.1 - 11.9)	25 % (12.5 - 37.5)	4.0 (3.1 - 5.5)	Diarrhoe 9.4 % Übelkeit 3.8 % Erbrechen 3.8 % Lethargie: 1.9 % Alopie (Grade 2 - 3): 3.8 %	Keine Angaben	LOE: 1b-  (Abwertung wegen breiter Konfidenz- intervalle)
	HD-FU/FA/Cis (n = 54)	9.7 (7.6 - 17.4)	45.7 % (31 - 60.4)	6.1 (5.0 - 7.3)	Diarrhoe 3.9 % Übelkeit 13.7 % Erbrechen 7.8 % Neurotoxizität: 7.8 % Lethargie: 2.0 % Alopie (Grade 2 - 3): 17.6 % 1 therapieassoziierter Todesfall		
	HD-FU (n = 37)	7.1 (6.0 - 8.6)	6.1 % (0 - 14.4)	1.9 (1.6 - 3.3)	Diarrhoe 2.7 % Übelkeit 10.8 % Erbrechen 5.4 % Lethargie: 2.7 % Alopie (Grade 2 - 3): 5.4 %	Keine Angaben	

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Kombinationstherapie	OS (Mo- nate, 95 % KI)	RR WHO (%, 95 % KI)	PFS (Mo- nate) 95 % KI)	Toxizität (Grad III/IV, in % der Patienten) therapieassoziierte Todesfälle (in % der Patienten) Zurücknahme des Einverständnisses (in % der Patienten)	Lebensqualität/ Symptomkontrolle	Bemerkungen  Oxford Centre Level of Evi- dence:
	Monotherapie						
Koizumi 2008  Lancet Oncology	S-1 + Cisplatin (n = 149)	13.0	54.0 % (43.5 - 65.5)	6.0	Leukopenie 11 % Neutropenie 40 % Febrile Neutropenie 3 % Anämie 26 % Thrombopenie 5 % Anorexia 30 % Übelkeit 11 %  0 therapieassoziierte Todesfälle Zurücknahme Einverständnis: Keine Angabe		LOE 1b (Abwertung da Studie ausschließlich in Japan durchgeführt wurde)
	S-1 alone (n = 150)	11.0  HR 0.77 (0.61 - 0.98) für Komb. Thera- pie	31.1 % (22.3 - 39.9)	4.0  HR 0.57 (0.44 - 0.73) für Komb. Thera- pie	Leukopenie 2 % Neutropenie 11 % Febrile Neutropenie 1 % Anämie 4 % Thrombopenie 0 % Anorexia 6 % Übelkeit 1 %  0 therapieassoziierte Todesfälle Zurücknahme Einverständnis: Keine Angabe		

#### **4.2.1.2 Beurteilung von Kombinationschemotherapieprotokollen in der palliativen Therapie**

##### **4.2.1.2.1 Cisplatin-haltige Kombinationstherapien**

PLF (CisPlatin/Leukovorin/5-FU)

ECF (Epirubicin/Cisplatin/5-FU)

Hintergrund: Auch wenn die für die Definition des Stellenwertes Fluoropyrimidin-/Cisplatin-haltiger Kombinationstherapien wesentlichen Studien (Lutz 2007, Koizumi 2008) erst in den letzten beiden Jahren publiziert worden sind, wurden Fluoropyrimidin-/Cisplatin-haltige Kombinationen in den meisten, in den letzten Jahren durchgeführten Phase III-Studien als Referenzarm eingesetzt (Dank 2008; Kang 2009; Van Cutsem 2006). ECF wurde aufgrund der Ergebnisse zweier randomisierter Studien, welche ECF mit MCF (Mitomycin, Cisplatin, 5-Fluorouracil) (Ross 2002) und FAMTX (Webb 1997) verglichen haben, als Referenztherapie in einer weiteren, aktuellen Phase III-Studie eingesetzt (Cunningham 2008). Von Webb et al. wurde in einer randomisierten Phase III-Studie ein signifikant besseres Überleben sowie außerdem eine bessere Ansprechrate und Lebensqualität für ECF gegenüber FAMTX beschrieben. Beim Vergleich von ECF mit MCF waren zwar keine signifikanten Unterschiede in der Überlebenszeit (9.4 versus 8.7 Monate zu Gunsten von ECF), aber eine bessere Lebensqualität für die mit ECF behandelten Patienten festzustellen (Ross 2002). Auf dieser Grundlage werden sowohl 5-FU-/Platin-haltige Zweifachkombinationen, als auch 5-FU-/Platin-/Anthrazyklin-haltige Dreifachkombinationen international als Referenzregime angesehen (siehe Punkt 3.2.1.3). Die Ergebnisse für diese Referenzregime sind in den folgenden Abschnitten im Vergleich zu den jeweiligen neueren Therapieregimen dargestellt.

##### **4.2.1.2.2 Oxaliplatin-haltige Kombinationstherapien**

FLO (5-FU/Leukovorin/Oxaliplatin)

EOF (Epirubicin/Oxaliplatin/5-FU)

EOX (Epirubicin/Oxaliplatin/Capecitabine)

Hintergrund: Oxaliplatin, ein Platinderivat der dritten Generation, hat sich in den letzten Jahren in der Therapie des kolorektalen Karzinoms fest etabliert. Wesentlicher Unterschied zum Cisplatin ist die geringere Nephrotoxizität, welche die für die Therapie mit Cisplatin notwendige Hyperhydratation überflüssig macht. Allerdings wird dieser Vorteil mit einer höheren Rate an peripherer Neuropathie erkaufte. Auf der Basis multipler Phase II-Studien beim Magenkarzinom wurden in den letzten Jahren 2 randomisierte Phase III-Studien (Cunningham 2008, Al-Batran 2008) sowie eine weitere randomisierte Phase II-Studie (Popov 2008) zum Stellenwert von Oxaliplatin beim Magenkarzinom durchgeführt.

Methodische Diskussion: Beide großen, für diesen Vergleich relevanten Studien weisen eine adäquate methodische Qualität auf, sodass von einem Evidenzgrad (LOE) 1b (Al-Batran 2008) bzw. 1b- (Cunningham 2008, siehe unten) ausgegangen wird. Allerdings wurde der Endpunkt Lebensqualität in der von Al-Batran publizierten Studie nicht gemessen. Die von Cunningham publizierte Studie, die die größte Studie ist, welche jemals zur palliativen Chemotherapie des Magenkarzinoms durchgeführt wurde, hat in einem 2 x 2 faktoriellen Design die Non-Inferiorität der Oxaliplatin-

haltigen gegenüber den Cisplatin-haltigen Kombination sowie die Non-Inferiorität der Capecitabine-haltigen gegenüber der 5-FU-haltigen Kombination überprüft. Dabei ist der primäre Studienendpunkt, die Non-Inferiorität des Oxaliplatin-haltigen im Vergleich zum Cisplatin-haltigen Therapieregime, erreicht worden. Allerdings muss bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden, dass in diese Studie auch Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus (zwischen 7.6 und 12.8 % der Patienten) eingeschlossen worden sind. Auch wenn in der Publikation der Studienergebnisse angegeben wird, dass die Heterogenitätsanalysen keine signifikante Heterogenität in Bezug auf die unterschiedlichen histologischen Typen feststellen konnten, kann der genaue Einfluss dieses Unterschieds in der Studienpopulation auf die Ergebnisse nicht präzisiert werden. Insofern liegt in dieser Studie eine teilweise Abweichung der unter 3.2.1 definierten Patientenpopulation vor. Der Level of Evidence wird aufgrund der Indirektheit der Evidenz auf 1b- abgewertet.

Außerdem enthält diese Studie – mit zwischen 20.5 und 24.3 % der Patienten – einen sehr hohen Anteil an Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren, welche eine bessere Prognose haben als Patienten mit metastasierter Erkrankung (zum Vergleich: Al-Batran 2008: 89.8 bzw. 92 % metastasierte Patienten; Dank 2008: 95.1 und 95.1 % metastasierte Patienten; Van Cutsem 2006: 96 bzw. 97 % metastasierte Patienten in beiden Therapiearmen), was bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollte. Im Gegensatz zu dieser Studie war das Ziel der von Al-Batran et al. durchgeführten Studie der Nachweis einer Überlegenheit des progressionsfreien Überlebens des Oxaliplatin-basierten Therapieregimes (im Vergleich zum Cisplatin-basierten). Auch wenn ein Trend zur Verbesserung des progressionsfreien Überlebens nachgewiesen werden konnte, wurde das primäre Studienziel nicht erreicht. Eine Heterogenität zwischen den Ergebnissen der identifizierten Studien war nicht nachweisbar.

In eine weitere kleinere Studie (Popov 2008) wurden insgesamt 72 Patienten einbezogen. Die methodische Qualität dieser Studie wird aufgrund fehlender Beschreibungen des Randomisationsalgorithmus und der Behandlungszuweisung sowie fehlenden Konfidenzintervallen zur Beschreibung der Präzision der Angaben zum Gesamtüberleben mit einem Level of Evidence von 2b bewertet. Aufgrund der oben beschriebenen Unterschiede in den Patientenpopulationen mit Einschluss von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus in die von Cunningham publizierte Studie wurden im kürzlich publizierten Cochrane Review (Wagner 2010) lediglich die Studien von Popov und Al-Batran als für die Zusammenfassung in der Meta-Analyse geeignet beurteilt. Wegen zur Berechnung der HR für den Endpunkt overall survival in der Studie von Popov unzureichender Angaben stand für diesen Endpunkt im Vergleich Oxaliplatin- versus Cisplatin-basierter Therapieregime letztlich nur die Studie von Al-Batran zur Verfügung. Dabei ergab sich für den Vergleich der Oxaliplatin-basierten versus Cisplatin-basierten Therapieregime (n = 220) eine HR von 0.82, 95 % KI 0.47 - 1.45.

Inhaltliche Diskussion: Ein signifikanter Unterschied zwischen einem Oxaliplatin- und einem Cisplatin-haltigen Therapieregime mit Überlegenheit des Oxaliplatin-haltigen Regimes in Bezug auf das Gesamtüberleben konnte ausschließlich für den Vergleich von EOX versus ECF in der von Cunningham publizierten Studie festgestellt werden. Dabei ist allerdings unklar, in welchem Ausmaß der Austausch von 5-FU durch Capecitabine und der Austausch von Cisplatin durch Oxaliplatin zu diesem Ergebnis beitragen. Die beiden anderen identifizierten Studien bzw. Therapiearme weisen

nichtsignifikante Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens zwischen den Oxaliplatin- und Cisplatin-basierten Kombinationstherapien auf. Ebenso waren bezüglich des progressionsfreien Überlebens nichtsignifikante Unterschiede festzustellen. Allerdings waren – wie erwartet – signifikante Unterschiede hinsichtlich der Toxizität zwischen beiden Regimes zu beobachten, welche in den Evidenztabelle im Detail dargestellt sind. Die Lebensqualität wurde nur in der von Cunningham publizierten Studie untersucht und zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen.

Zusammenfassend lässt sich zum Stellenwert der Oxaliplatin- im Vergleich zu den Cisplatin-basierten Therapieregimen feststellen, dass die Evidenz aus insgesamt 2 großen, methodisch adäquaten randomisierten Studien mit insgesamt 1222 Patienten gegen signifikante Unterschiede im Gesamt- und progressionsfreien Überleben zwischen den untersuchten Cisplatin- und Oxaliplatin-basierten Therapieregimen spricht. Eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien konnte nicht nachgewiesen werden. Relevante Unterschiede bestehen im Toxizitätsprofil. Diese sind in den Evidenztabelle im Detail aufgeführt.

#### **Referenzen zu Tabellen 3 und 4:**

Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, Rethwisch V, Seipelt G, Homann N, Wilhelm G, Schuch G, Stoeilmacher J, Derigs HG, Hegewisch-Becker S, Grossmann J, Pauligk C, Atmaca A, Bokemeyer C, Knuth A, Jäger E; Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008 Mar 20; 26 (9):1435-42.

Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR, for the Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46.

Popov I, Radošević-Jelić L, Jezdić S, Milović M, Borojević N, Stojanović N, Stanković V, Josifovski T, Kezić. Biweekly oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin versus cisplatin, fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer. *Journal of BUON* 2008; 13: 505-511.

**Tabelle 3: Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zum Vergleich Oxaliplatin- versus Cisplatin-haltiger Kombinationstherapien**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patientenzahl	Patientenmerkmale	Intervention: Oxaliplatin-basierte Kombination	Vergleichs-Intervention Cisplatin-basierte Kombination	Nachverfolgung	Outcomes	Methodische Qualität	Bemerkungen
<b>AI-Batran 2008</b>  Journal of Clinical Oncology	<ul style="list-style-type: none"> <li>• multi-zentrische RCT</li> <li>• 2 Arme N = 220</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adeno-Ca des Magens oder ÖGÜ</li> <li>• lokal fortgeschritten oder metastasiert (97.3/90.7%)</li> <li>• ECOG <math>\leq</math> 2 (92.0/89.8 %)</li> <li>• Alter &gt; 18 (Median 64)</li> </ul>	<b>FLO:</b> Fluorouracil 2600 mg/m <sup>2</sup> /d als 24-h Infusion d 1, Leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> d 1, Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> d 1 (all iv) alle 2 Wochen	<b>FLP:</b> Fluorouracil Leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> d 1, 2000 mg/m <sup>2</sup> /d, Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> (alle iv) d 1 q 2 Wo.	Median 14 Monate	<b>Primärer Endpunkt:</b> PFS  <b>Sek. Endpunkte:</b> Toxizität, RR; Zeit bis zum Therapieversagen, Gesamtüberleben	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisation: Information liegt noch nicht vor</li> <li>• Gruppen vergleichbar: ja</li> <li>• Beschreibung von dropouts: ja</li> <li>• ITT-Analyse: ja</li> </ul> <b>Gesamturteil:</b> Adäquat	Therapiedauer bis Progress, inakzept. Toxizität, Weigerung des Patienten, Entscheidung des Arztes
<b>Cunningham 2008</b>  New England Journal of Medicine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• multi-zentrische RCT</li> <li>• 4 Arme N = 1002</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adeno-Ca (86 - 90 %) und <b>Plattenepithel-Ca</b> (7.6 - 12.8 %) <b>des Magens, ÖGÜ und Ösophagus</b></li> <li>• <math>\geq</math> 18 J (Median 61 - 65 J)</li> <li>• PS 0 - 1: 88 – 92 %</li> <li>• lokal fortgeschritten oder metastasiert (75.7 - 79.5 %)</li> </ul>	<b>EOF</b> (n = 245): Epirubicin 50 mg/m <sup>2</sup> iv d 1, Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> iv d 1, 5-FU 200 mg/m <sup>2</sup> /24 Stunden an Tag 1 – 21 alle 3 Wochen  <b>EOX</b> (n = 244): Epirubicin 50 mg/m <sup>2</sup> iv d 1, Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> iv d 1, Capecitabine 625 mg/m <sup>2</sup> bid an Tag 1 – 21 alle 3 Wochen	<b>ECF</b> (n = 263): Epirubicin 50 mg/m <sup>2</sup> iv d 1, Cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup> iv 5-FU 200 mg/m <sup>2</sup> /d über 24 Stunden an Tag 1 – 21 alle 3 Wochen  <b>ECX</b> (n = 250): Epirubicin 50 mg/m <sup>2</sup> iv d 1, Cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup> iv d 1, Capecitabine 625 mg/m <sup>2</sup> bid an Tag 1 – 21 alle 3 Wochen	Median 17.1 Monate	<b>Primärer Endpunkt:</b> Non-Inferiorität für OS (Oxaliplatin vs. Cisplatin)  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> OS für 2 x 2 Vergleich und zwischen den 4 Therapiegruppen, PFS, RR (RECIST), Toxizität, LQ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisation adäquat: ja</li> <li>• Gruppen vergleichbar: ja</li> <li>• Beschreibung von dropouts: ja</li> <li>• ITT-Analyse: ja</li> </ul> <b>Gesamturteil:</b> Adäquat	Therapiedauer maximal 8 Zyklen

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patientenzahl	Patientenmerkmale	Intervention: Oxaliplatin-basierte Kombination	Vergleichs-Intervention Cisplatin-basierte Kombination	Nach-Verfolgung	Outcomes	Methodische Qualität	Bemerkungen
<p><b>Popov 2008</b></p> <p>Journal of BOUN</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mono-zentrische RCT</li> <li>• 2 Arme N = 72</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adeno-Ca des Magens</li> <li>• lokal fortgeschritten oder metastasiert (86/75 %)</li> <li>• ECOG <math>\leq</math> 2 (ECOG 0 - 1 69.4/72.2 %)</li> <li>• Alter &lt; 72 (Median 57/55)</li> </ul>	<p><b>LV5-FU/LOHP:</b></p> <p>Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> d 1, FA 200 mg/m<sup>2</sup> + 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus + 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> über 22 h über 22 h d 1 + 2 alle 2 Wochen</p>	<p><b>LV5-FU2/CDDP:</b></p> <p>Cisplatin 50mg/m<sup>2</sup> d 1, FA 200 mg/m<sup>2</sup> + 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus + 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> über 22 h d 1 + 2 alle 2 Wochen</p>	Median 7 Monate	<p><b>Endpunkte:</b></p> <p>Hämatol. Toxizität, TTP und Gesamtüberleben</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisation: Information liegt noch nicht vor</li> <li>• Gruppen vergleichbar: ja</li> <li>• Beschreibung von dropouts: ja</li> <li>• ITT-Analyse: ja</li> </ul> <p><b>Gesamturteil:</b> <b>Unzureichende Informationen für Beurteilung vorliegend, teilweise adäquat</b></p>	Therapiedauer: bei CR 2 zusätzliche Kurse; bei PR bis Progression, max. 2 Zyklen; bei SD 8 Zyklen maximal. Bei PD: BSC. Bei Ansprechen: sek. Resektion (insg. 4 Pat TTP 7, 11, 11, 14 Mo.; OS: 11, 12, 13, 18 Mo.)



**Tabelle 4:** Ergebnisse aktueller Studien zum Vergleich Oxaliplatin- versus Cisplatin-haltiger Kombinationstherapien

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Oxaliplatin-haltige Kombination	OS (Mo- nate, 95% KI)	RR (%, 95 % KI)%	PFS (Monate) 95 % KI)	Toxizität (Grad III/IV, in % der Patienten) therapieassoziierte Todesfälle (in % der Patienten) Zurücknahme des Einverständnisses (in % der Patienten)	Lebensqualität/ Symptomkontrolle	Bemerkungen  Oxford Centre Level of Evidence:
	Cisplatin-haltige Kombination						
<b>AI-Batran 2008</b>  Journal of Clinical On- colgoy	<b>FLO</b>  (n = 112)	<b>10.7</b> (8.5 - 13.9)	<b>34.8 %</b> (26 - 43.6)	<b>5.8</b> (4.5 - 6.6)	Leukopenie 6.3 % Neutropenie 11.6 % Anämie 2.7 % Diarrhoe 6.3 % Übelkeit 4.5 % Erbrechen 2.7 % Thrombembolische Kompl. 0.9 % Fatigue 3.6 % Neurosensorische Toxizität 14.3 %  Therapieabbruch wegen Zurücknahme des Einverständnisses: 6.3 %	Keine Angaben	LOE 1b
	<b>FLP</b>  (n = 108)	<b>8.8</b> (7.7 - 12.0)  <b>HR 0.82</b> (0.47 - 1.45) mit Vorteil für FLO	<b>24.5 %</b> (3.6 - 32.7)	<b>3.9</b> (3.1 - 4.8)	Leukopenie 11.8 % Neutropenie 14.7 % Anämie 6.9 % Diarrhoe 4.9 % Übelkeit 8.8 % Erbrechen 5.9 % Thrombembolische Kompl. 5.9 % Fatigue 6.9 % Neurosensorische Toxizität 2 %  Therapieabbruch wegen Zurücknahme des Einverständnisses: 11.8 %	Keine Angaben	

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Oxaliplatin-haltige Kombination	OS (Mo- nate, 95% KI)	RR (%, 95 % KI)%	PFS (Monate) 95 % KI)	Toxizität (Grad III/IV, in % der Patienten) therapieassoziierte Todesfälle (in % der Patienten) Zurücknahme des Einverständnisses (in % der Patienten)	Lebensqualität/ Symptomkontrolle	Bemerkungen  Oxford Centre Level of Evidence:
	Cisplatin-haltige Kombination						
Cunningham 2008  New England Journal of Medicine	EOF/ EOX  (n = 245/ 244)	9.3/ 11.2	42.2 % (36.1 - 48.8)/  47.9 % (41.5 - 54.3)	6.5/ 7.0	Neutropenie (EOX/EOF) 27.6/29.9 % Febrile Neutropenie 7.8/8.5 % Thrombopenie 5.2/4.3 % Anämie 8.6/6.5 % Übelkeit und Erbrechen 11.4/13.8 % Diarrhoe 11.9/10.7 % Lethargie 24.9/12.9 % Alopezie 28.8/27.7 % Thrombembolische Komplikationen (alle Grade) 7.5/7.7 % Todesfälle innerhalb von 60 Tagen nach Ran- domisation: 5.7/6.1 % Zurücknahme Einverständnis: 2/0 Patienten vor Behandlungsbeginn	„Keine signifikanten Unter- schiede des globalen Ge- sundheitsstatus, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 an Baseline und nach 12 Wochen zwischen ECF und den anderen Therapie- gruppen“	LOE 1b- (wegen Ab- weichung der einge- schlossenen Patien- tengruppe von den definierten Kriterien)
	ECF/ ECX  (n = 263/ 250)	9.9/ 9.9  HR 0.91 (0.79 - 1.04) mit Vor- teil für EOF/ EOX	40.7 % (34.5 - 46.8)/  46.4 % (40.0 - 52.8 %)	6.2/ 6.7  HR 0.92 (0.80 - 1.04) für EOF/ EOX	Neutropenie (ECF/ECX) 41.7/51.1 % Febrile Neutropenie 9.3/6.7 % Anämie 13.1/10.5 % Diarrhoe 2.6/5.1 % Übelkeit und Erbrechen 10.2/7.7 % Lethargie 16.6/15.5 % Alopezie 44.2/47.4 % Hand-Fuss-Syndrom 4.3/10.3 % Thrombembolische Komplikationen (alle Grade) 16.9/13.3 % Todesfälle innerhalb von 60 Tagen nach Ran- domisation: 7.2/5.6 % Zurücknahme Einverständnis: 2/2 Patienten vor Behandlungsbeginn		

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Oxaliplatin-haltige Kombination	OS (Mo- nate, 95% KI)	RR (%, 95 % KI)%	PFS (Monate) 95 % KI)	Toxizität (Grad III/IV, in % der Patienten) therapieassoziierte Todesfälle (in % der Patienten) Zurücknahme des Einverständnisses (in % der Patienten)	Lebensqualität/ Symptomkontrolle	Bemerkungen  Oxford Centre Level of Evidence:
	Cisplatin-haltige Kombination						
Popov 2008  Journal of BUON	LV5-FU/LOHP:  (n = 36)	10	41.6 % (25.5 - 58.2)	TTP:  8	Angabe der Toxizität nicht in % der Patienten, sondern in % der Zyklen!  CAVE: Toxizitäten werden nicht patienten- sondern zyklusweise für 305 Zyklen in der OFL-Gruppe und 272 Zyklen der CFL-Gruppe angegeben.  Neutropenie 5 % Thrombozytopenie 2 % Anämie 6 % Übelkeit/Erbrechen 2 % Mukositis 0 % 0 therapieassoziierte Todesfälle	Keine Angaben	LOE 2b (wegen brei- ter bzw. fehlender- Konfidenzintervalle und fehlender Infor- mationen zur Beur- teilung der Studien- qualität)
	LV5-FU2/CDDP:  (n = 36)	7	25 % (10.9 - 29.1)	6	Neutropenie 49 % Thrombozytopenie 6 % Anämie 16 % Übelkeit/Erbrechen 15 % Mukositis 3 % 2 therapieassoziierte Todesfälle	Keine Angaben	

#### 4.2.1.2.3 Capecitabine-haltige Kombinationstherapien

ECX (Epirubicin/Cisplatin/Capecitabine)  
EOX (Epirubicin/Oxaliplatin/Capecitabine)  
XP (Capecitabine/CisPlatin)

Hintergrund: Capecitabine, ein orales Fluoropyrimidin, ist beim kolorektalen Karzinom eine etablierte Alternative zur 5-FU-Dauerinfusion. Durch den Einsatz von Capecitabine statt intravenösem 5-FU kann auf die Implantation eines venösen Portsystems, welches mit den Risiken der Infektionen und thrombembolischer Komplikationen verbunden ist, verzichtet werden. Außerdem ist bekannt, dass Patienten – bei gleicher Wirksamkeit – eine orale der intravenösen Chemotherapie vorziehen (Liu G 1997).

Methodische Diskussion: Zur Methodischen Diskussion der Cunningham-Studie: Siehe vorheriger Abschnitt. Zusätzlich zu den Daten von Cunningham liegt eine weitere randomisierte Studie zum Vergleich Capecitabine- versus 5-FU-haltiger Kombinationstherapien vor (Kang 2009).

In diesen Studien basieren die primären und sekundären Analysen zum Nachweis der Nichtunterlegenheit der Capecitabine-haltigen Therapien im Vergleich zu den 5-FU auf der Per-Protocol-Population (PP-Population). Dies entspricht den Empfehlungen von ICH E9 zur Durchführung von Nichtunterlegenheitsstudien, da es bei diesem Studiendesign besonders wichtig ist, bestehende Unterschiede nicht durch Studienabbrüche, fehlende Daten oder fehlende Informationen zum Follow-up zu verwischen.

Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation (Intention-to-treat bzw. ITT-Population) werden ebenfalls angegeben. Dabei lagen die Hazard-Ratios für das Gesamtüberleben beider Populationen (PP und ITT) übereinstimmend bei 0.85. Unterschiede traten nur in der Breite der Konfidenzintervalle auf, wobei die PP-Population das weitere Konfidenzintervall aufwies (95 % KI 0.64 - 1.13 für die ITT-Population; 95 % KI 0.65 - 1.11 für die Per-Protocol-Population).

Ebenso bestehen zwischen den Ergebnissen für das PFS zwischen beiden Populationen keine relevanten Unterschiede (HR 0.81, 95 % KI 0.63 - 1.04 für PP vs. 0.80, 95 % KI 0.63 - 1.06 für die ITT-Population). Der primäre Endpunkt dieser Studie, der Nachweis der Nichtunterlegenheit des Capecitabine- gegenüber dem 5-FU-haltigen Therapieregime wurde in dieser Studie erreicht. Bei Berücksichtigung der Ergebnisse der ITT-Population (siehe Ergebnistabelle) für das Gesamtüberleben in der vorliegenden Analyse kann eine Verzerrung durch selektiven Ausschluss von Patienten ausgeschlossen werden, weil in diese Population alle randomisierten Patienten eingeschlossen worden sind. Bei Berücksichtigung dieser Ergebnisse ist die Studie somit ohne wesentliche methodische Mängel (LOE 1b). Die Ergebnisse beider Studien weisen keine statistische Heterogenität auf.

Inhaltliche Diskussion: Abgesehen von dem Vergleich ECF versus EOX konnte in den beiden für diesen Vergleich relevanten Studien bzw. Therapiearmen kein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens festgestellt werden. Allerdings konnte eine kürzlich publizierte Meta-Analyse (Okines 2009), in der die Ergebnisse beider Studien für den Vergleich von Capecitabine und 5-FU zusammengefasst sind, eine

signifikante Verbesserung sowohl des Überlebens (HR 0.87, 95 % KI 0.77 - 0.98,  $p = 0.02$ ), entsprechend einem gepoolten medianen Überleben von 10.5 versus 9.5 Monaten, als auch der Ansprechraten (OR 1.38, 95 % KI 1.10 - 1.73,  $p = 0.006$ ) zu Gunsten der mit Capecitabine behandelten Patienten. Dabei soll darauf hingewiesen werden, dass die Zusammenfassung der Ergebnisse aufgrund der Unterschiede in der Patientenpopulation beider Studien mit Einbeziehung von Plattenepithelkarzinomen in die von Cunningham publizierte Arbeit umstritten ist. Eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien wurde ausgeschlossen. Bezüglich der Gesamt-Toxizität sind beide Regime vergleichbar, bei gerinfügigen Unterschieden im Toxizitätsprofil. Allerdings soll darauf hingewiesen werden, dass eine ausreichende Compliance der Patienten Voraussetzung für die erfolgreiche orale Therapie mit Capecitabine ist. Die Lebensqualität wurde nur in der Studie von Cunningham untersucht und zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit 5-FU und den mit Capecitabine behandelten Patienten.

Zusammenfassend spricht die Evidenz aus insgesamt 2 methodisch adäquaten Phase III-Studien für die Non-Inferiorität von Capecitabine im Vergleich zu 5-FU. Die Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien in einer Meta-Analyse (Okines 2009) konnte für die Therapie mit Capecitabine eine Überlegenheit hinsichtlich der Parameter Gesamtüberleben und Ansprechraten nachweisen.

#### **Referenzen zu Tabellen 5 und 6:**

Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR, for the Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46.

Kang Y-K, Kang W-K, Shin D-B, Chen J, Xiong J, Wang J, Lichinitser M, Guan Z, Khasanov R, Zheng L, Philco-Salas M, Suarez T, Santamaria M, Forster G, McCloud PI. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Annals of Oncology* 2009; 20: 666–673.

**Tabelle 5: Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zum Vergleich Capecitabine- versus 5-FU-haltiger Kombinationstherapien**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patientenzahl	Patientenmerkmale	Intervention: Capecitabine-basierte Kombination	Vergleichs-Intervention 5-FU-basierte Kombination	Nach-Verfolgung	Outcomes	Methodische Qualität	Bemerkungen
<p><b>Cunningham 2008</b></p> <p>New England Journal of Medicine</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• multi-zentrische RCT</li> <li>• 4 Arme</li> <li>N = 1002</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adeno-Ca (86 – 90 %) und <b>Plattenepithel-Ca</b> (7.6 - 12.8 %) <b>des Magens, ÖGÜ und Ösophagus</b></li> <li>• <math>\geq 18</math> J (Median 61 - 65 J)</li> <li>• PS 0 - 1: 88 - 92 %</li> <li>• lokal fortgeschritten oder metastasiert (75.7 - 79.5 %)</li> </ul>	<p><b>EOX</b> (n = 244): Epirubicin 50 mg/m<sup>2</sup> iv d 1, Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> IV d 1, Capecitabine 625 mg/m<sup>2</sup> bid an Tag 1 – 21 alle 3 Wochen</p> <p><b>ECX</b> (n = 250): Epirubicin 50 mg/m<sup>2</sup> iv d 1, Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> iv d 1, Capecitabine 625 mg/m<sup>2</sup> bid an Tag 1 – 21 alle 3 Wochen</p>	<p><b>ECF</b> (n = 263): Epirubicin 50 mg/m<sup>2</sup> iv d 1, Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> iv 5-FU 200 mg/m<sup>2</sup>/d über 24 Stunden an Tag 1 – 21 alle 3 Wochen</p> <p><b>EOF</b> (n = 245): Epirubicin 50 mg/m<sup>2</sup> iv d 1, Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> iv d 1, 5-FU 200 mg/m<sup>2</sup>/24 Stunden an Tag 1 – 21 alle 3 Wochen</p>	Median 17.1 Monate	<p><b>Primärer Endpunkt:</b> Non-Inferiorität für OS (Capecitabine versus 5-FU)</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b> OS für 2 x 2 Vergleich und zwischen den 4 Therapiegruppen, PFS, RR (RECIST), Toxizität, LQ</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisation adäquat: ja</li> <li>• Gruppen vergleichbar: ja</li> <li>• Beschreibung von dropouts: ja</li> <li>• ITT-Analyse: ja</li> </ul> <p><b>Gesamturteil: Adäquat</b></p>	Therapiedauer maximal 8 Zyklen
<p><b>Kang 2009</b></p> <p>Annals of Oncology</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• multi-zentrische RCT</li> <li>• 2 Arme</li> <li>N = 316</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adeno-Ca des Magens)</li> <li>• Karnofsky <math>\geq 70</math> %</li> <li>• Alter 18 - 75 (Median)</li> </ul>	<p><b>XP:</b> Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> + Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 - 14 alle 3 Wochen</p>	<p><b>FP:</b> Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> + Fluorouracil 800 mg/m<sup>2</sup>/Tag als 24-h-Infusion an den Tagen 1 - 5 alle 3 Wochen</p>	Median 21.5 Monate (XP) vs. 21.4 Monate (FP)	<p><b>Primärer Endpunkt:</b> Non-Inferiorität für PFS</p> <p><b>Sek. Endpunkte:</b> OS, ORR, Dauer des Tumoransprechens, Zeit bis zum Tumoransprechen, Sicherheit</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisation: Random permuted blocks</li> <li>• Gruppen vergleichbar: ja</li> <li>• Beschreibung von dropouts: ja</li> <li>• ITT-Analyse: ja</li> </ul> <p><b>Gesamturteil: Adäquat</b></p>	<p>Therapiedauer bis Progress, Zurücknahme des Einverständnisses, inakzept. Toxizität, Ausbleiben eines klinischen Nutzens, Entscheidung des Arztes</p> <p>Die primäre Analyse (Cox Regression, stratifiziert nach geographischer Region und adjustiert für prognostische Faktoren) wurde in der PP-Population durchgeführt, eine ITT- Analyse erfolgte sekundär</p>

**Tabelle 6:** Ergebnisse aktueller Studien zum Vergleich Capecitabine- versus 5-FU-haltiger Kombinationstherapien

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Capecitabine-haltige Kombination	OS (Mo- nate, 95 % KI)	RR WHO (%, 95 % KI)	PFS (Mo- nate) 95 % KI)	Toxizität (Grad III/IV, in % der Patienten) therapieassoziierte Todesfälle (in % der Patienten) Zurücknahme des Einverständnisses (in % der Patienten)	Lebensqualität/ Symptomkontrolle	Bemerkungen  Oxford Centre Level of Evidence:
	5-FU-haltige Kombina- tion						
Cunningham 2008  New England Journal of Medicine	ECX (n = 250)/ EOX (n = 244)	9.9 (ECX)  11.2 (EOX)	46.4 (40.0 - 52.8) (ECX)  47.9 (41.5 - 54.3) (EOX)	6.7 (ECX),  7.0 (EOX)	Neutropenie (jeweils ECX/EOX) 51.1/27.6 % <b>Febrile Neutropenie</b> 6.7/7.8 % Anämie 10.5/8.6 % <b>Diarrhoe</b> 5.1/11.9 % Hand-Fuss-Syndrom 10.3/3.1 % <b>Erbrechen</b> 7.7/11.4 % Lethargie 15.5/24.9 % <b>Alopezie</b> 47.4/28.8 % Thrombembolische Komplikationen (alle Schweregrade) 13.3/7.5 % Todesfälle innerhalb 60 Tagen 5.6 /6.1 % Zurücknahme Einverständnis: Keine Angabe	„Mean scores on the ques- tionnaires global health status subscale at base- line and at 12 weeks showed no significant dif- ferences between the ECF group and the other groups“	HR für Tod in der Ca- pecitabine-Gruppe 0.86;  95 % KI 0.88 - 0.99  LOE 1b- (wegen Ab- weichung der einge- schlossenen Patien- tengruppe von den definierten Kriterien)
	ECF (N = 263) EOF (N = 245)	9.9 (ECF);  9.3 (EOF)	40.7 % (34.5 - 46.8) (ECF);  42.2 % (36.1 - 48.8) (EOF)	6.7 (ECF),  6.5 (EOF)	Neutropenie (jeweils ECF/EOF) 41.7/29.9 % <b>Febrile Neutropenie</b> 9.3/8.5 % Anämie 13.1/6.5 % <b>Diarrhoe</b> 2.6/10.7 % Hand-Fuss-Syndrom 4.3/2.7 % <b>Erbrechen</b> 10.2/13.8 % Lethargie 15.5/24.9 % <b>Alopezie</b> 47.4/28.8 % Thrombembolische Komplikationen (alle Schweregrade) 16.9/7.7 % Todesfälle innerhalb 60 Tagen 7.2/5.7 % Zurücknahme Einverständnis: Keine Angabe		

Artikel (Autor, Jahr, Jour- nal)	Capecitabine-haltige Kombination	OS (Mo- nate, 95 % KI)	RR WHO (%, 95 % KI)	PFS (Mo- nate) 95 % KI)	Toxizität (Grad III/IV, in % der Patienten) therapieassoziierte Todesfälle (in % der Patienten) Zurücknahme des Einverständnisses (in % der Patienten)		Lebensqualität/ Symptomkontrolle	Bemerkungen  Oxford Centre Level of Evidence:
	5-FU-haltige Kombina- tion							
Kang 2009  Annals of Oncology	XP  (n = 139)	10.4 (9.1 - 11.0)	46 % (38 - 55)	5.6 (4.8 - 6.9)	Neutropenie 16 %  Febrile Neutropenie < 1 %  Leukopenie 3 %  Übelkeit 2 %  Erbrechen 7 %  Diarrhoe 5 %  Anorexie 2 %  Hand-Fuss-Syndrom 4 %  1 therapieassoziierter Todesfall  Zurücknahme Einverständnis: gleiche Verteilung in den Gruppen		Keine Angaben zur Le- bensqualität	LOE 1b
	FP  (n = 137)	8.9 (7.3 - 10.2)  HR 0.85 (0.65 - 1.11)  für XP	32 % (24 - 41)	5.0 (3.9 - 5.7)	Neutropenie 19 %  Febrile Neutropenie < 1 %  Leukopenie 4 %  Übelkeit 3 %  Erbrechen 8 %  Diarrhoe 5 %  Stomatitis 6 %  1 therapieassoziierter Todesfall  Zurücknahme Einverständnis: gleiche Verteilung in den Gruppen		Keine Angaben zur Le- bensqualität	



#### 4.2.1.2.4 Docetaxel-haltige Kombinationstherapien

a) DCF (Docetaxel/Cisplatin/5-FU)

b) „modifizierte“ Docetaxel-haltige Protokolle

Zu a) DCF (Docetaxel/Cisplatin/5-FU):

Hintergrund: Die Taxane haben sich in den letzten Jahren einen festen Stellenwert in der Therapie solider Tumore erobert. Nachdem in verschiedenen Phase II-Studien sowohl in der Monotherapie als auch in unterschiedlichen Kombinationen (Sulkes 1994; Ridwelski 2001; Roth 2000) eine Aktivität von Docetaxel in der Behandlung des Magenkarzinoms nachgewiesen werden konnte, wurde der Stellenwert der Dreifachkombination Docetaxel/Cisplatin/5-FU (DCF) in einer randomisierten Phase III-Studie überprüft.

Methodische Diskussion: Zum Einsatz von DCF liegt bisher eine multizentrische randomisierte Phase III-Studie (Van Cutsem 2006) von adäquater methodischer Qualität vor, in der die Dreifachkombination DCF mit der Zweifachkombination CF verglichen wurde. In dieser Studie wurden sämtliche, für diese Leitlinie als relevant erachteten Endpunkte mit hoher Präzision gemessen (LOE 1b). Dabei konnten statistisch signifikante Vorteile sowohl hinsichtlich des primären Studienendpunktes, des progressionsfreien Überlebens (PFS 5.6 versus 3.7 Monate; HR 0.68, 95 % KI 0.55 - 0.84,  $p < .001$ ), als auch hinsichtlich des für die Leitlinie als relevant erachteten Endpunktes Gesamtüberleben für die experimentelle Therapie mit DCF nachgewiesen werden. Ebenso wurde eine signifikante Verbesserung der Zeit zur definitiven 5-prozentigen Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen bei den mit DCF behandelten Patienten beobachtet. Das primäre und sekundäre Studienziel ist somit erreicht worden, auch wenn die beobachteten Unterschiede zwischen der experimentellen und der Standardtherapie in Bezug auf das Überleben (beobachtetes medianes Überleben: 9.2 versus 8.6 Monate, HR 0.78; 95 % KI 0.62 - 1.0,  $p = .02$ ) wesentlich geringer waren als bei der Studienplanung angenommen (geplant: Nachweis einer Verbesserung des medianen Überlebens von 8 auf 12 Monate, entsprechend einer HR von 1.5). Ebenfalls wurde eine signifikante Verbesserung der Ansprechrate beobachtet (37 versus 25 % für DCF versus CF,  $p = .01$ ).

DCF wurde in einer weiteren, methodisch adäquaten, multizentrischen randomisierten Phase II-Studie (Roth 2007) gemeinsam mit der Zweifachkombination Taxotere/Cisplatin sowie ECF untersucht. Dabei war das Ziel der Studie, anhand der ORR einen der beiden experimentellen, Docetaxel-haltigen Therapiearme für eine nachfolgende Phase III-Studie auszuwählen. Aufgrund der geringen Präzision der Ergebnisse, die sich aus der relativ geringen Studiengröße und den daraus folgenden breiten Konfidenzintervallen bei ansonsten adäquater Methodik ergibt, wird der Level of Evidence dieser Studie mit 1b- bewertet. Ein Vergleich der Therapiearme war nicht geplant. Die Ergebnisse dieser Studie in Bezug auf Tumoransprechen, Zeit zur Progression und Gesamtüberleben sind konsistent mit den von Van Cutsem et al. beobachteten Behandlungseffekten.

Der Anteil von Patienten, für die in beiden Studien Fragebögen zur Lebensqualität vorlagen, lag in beiden Studien initial bei 90 und 100 % und sank im weiteren Verlauf auf Werte zwischen 60 und 70 % ab. Selbstverständlich waren – entsprechend der Studiengröße – die absoluten Zahlen in der von Van Cutsem publizierten Studie wesentlich größer.

In einer weiteren randomisierten Phase II-Studie (Sadighi 2006) sind die Angaben zur Methodik unzureichend, ebenso werden relevante Endpunkte (Toxizität) nicht berichtet (LOE 2b). Allerdings enthält diese Studie ausführliche Angaben zur Lebensqualität.

Bezüglich der eingeschlossenen Patienten sind in der von Van Cutsem publizierten Studie in Bezug auf 2 Kriterien deutliche Abweichungen von den Populationen anderer Studien zu beobachten:

1. Das mediane Alter der Patienten in beiden Therapiearmen lag bei 55 Jahren. Damit waren die in diese Studie eingeschlossenen Patienten etwa 10 Jahre jünger als in anderen Studien (Cunningham 2008, Al-Batran 2008).
2. Im Vergleich zu der von Cunningham publizierten Studie lag der Anteil an Patienten, welche bei Studieneinschluss bereits eine metastasierte Erkrankung hatten, mit 96 und 97 % in beiden Therapiearmen wesentlich höher, war aber mit anderen Studien (Al Batran 2008) durchaus vergleichbar.

Inhaltliche Diskussion: In der Gesamtbeurteilung ist der oben beschriebene, signifikante Vorteil der Behandlung mit DCF in Bezug auf Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben; Tumoransprechen und der Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus abzuwägen gegen eine vermehrte, besonders hämatologische Toxizität dieses Regimes, welche in beiden Studien, die dieses Therapieregime eingesetzt haben, beobachtet wurde. Diese drückt sich nicht nur in den gemessenen, nach NCI-CTC klassifizierten Toxizitäten, sondern auch in einer erhöhten Rate von Patienten, welche das Einverständnis für die Studienteilnahme zurückgenommen haben aus (22 versus 12 % für DCF versus ECF bei Van Cutsem et al.). Weiterhin ist bezüglich der Toxizität zu bemerken, dass bei den - insgesamt in dieser Studie unterrepräsentierten - über 65 Jahre alten Patienten eine höhere Rate an Grad-III- und Grad-IV-Infektionen im Vergleich zu jüngeren Patienten zu beobachten war (20 versus 9 %) und Infektionen für die meisten der therapieassoziierten Todesfälle verantwortlich waren (7 von 8 therapieassoziierten Todesfällen unter Therapie mit DCF, im Vergleich zu 8 von 12 therapieassoziierten Todesfällen unter Therapie mit CF). Allerdings war - bezogen auf die gesamte Studienpopulation - der Anteil an Todesfällen innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Infusion in beiden Therapiearmen ohne signifikanten Unterschied.

Bezüglich der Lebensqualität sind Widersprüche zwischen den Ergebnissen der Studien von Roth und Van Cutsem auffällig: Während bei Roth et al. für ECF eine signifikante Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus beobachtet wird, bleibt der Gesundheitsstatus unter der Therapie mit DCF lediglich stabil. Die subjektive Belastung des Patienten durch die Therapie, auf welche in der von Van Cutsem publizierten Studie nicht eingegangen wird, wird in der von Roth et al publizierten Arbeit als relevant angegeben.

Die Frage, ob die gemessenen Vorteile im Bezug auf Gesamtüberleben und Lebensqualität den Nachteil einer vermehrten Toxizität aufwiegen, ist Gegenstand einer angeregten Diskussion (Ilson 2007).

Zu b) „modifizierte“ Docetaxel-haltige Protokolle:

Hintergrund: Einerseits wurden parallel zur Durchführung der oben genannten Phase III-Studie mehrere andere, Docetaxel-haltige Protokolle in randomisierten Phase II- und Phase III-Studien getestet. Andererseits wurden nach der Publikation von Van Cutsem et al. gezielt Protokolle entwickelt, deren Ziel war, unter Erhaltung der Wirksamkeit die Toxizität des publizierten DCF-Regimes zu reduzieren. Insgesamt muss bei den „modifizierten“ Docetaxel-haltigen Protokollen zwischen *Dreifachkombinationen*, welche – entsprechend dem DCF-Regime – ein Platinderivat, ein Fluoropyrimidin und Docetaxel enthalten (sog. modifiziertes DCF) und *Zweifachkombinationen*, welche Docetaxel in Kombination mit entweder einem Fluoropyrimidin (DF: Docetaxel/5-FU) oder einem Platinderivat (DC: Docetaxel/Cisplatin) enthalten, unterschieden werden.

Methodische Diskussion: Insgesamt liegen zu den Docetaxel-haltigen *Zweifachkombinationen* bisher eine randomisierte Phase III-Studie (Ridwelski 2008) und eine randomisierte Phase II-Studie (Thuss-Patience 2005) vor. Die von Ridwelski et al. publizierte Studie liegt bisher nur als Vortrag vor, allerdings wurden vom Erstautor bestätigt, dass es sich bei den publizierten Daten um die endgültige Analyse handelt. Weiterhin enthielt ein Arm der von Roth 2007 publizierten Studie ein modifiziertes Docetaxel-haltiges Regime (DC). Alle 3 Studien weisen keine relevanten methodischen Mängel auf. Entsprechend werden sie mit den Levels of Evidence 1b (Ridwelski 2008) und 1b- (Thuss-Patience 2005 wegen geringer Präzision der Ergebnisse) bewertet.

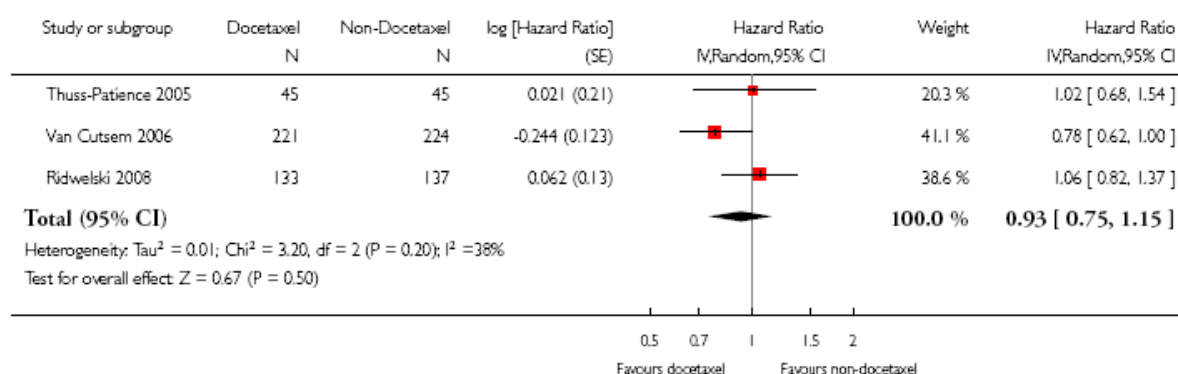
Docetaxel-haltige *Dreifachkombinationen* (modifizierte TCF-Regime) wurden bisher nur in einarmigen Phase II-Studien getestet. Die Ergebnisse sämtlicher einarmiger Phase II-Studien zu Docetaxel-haltigen Zweifach- und Dreifachkombinationen sind in den Tabellen 9 und 10 dargestellt. Aufgrund der Tatsache, dass es sich dabei ausschließlich um einarmige Phase II-Studien handelt, wird der Level of Evidence mit IV bewertet.

Inhaltliche Diskussion: Der in der von Van Cutsem publizierten Studie für die Dreifachkombination DCF im Vergleich zu CF beobachtete signifikante Vorteil im progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben war für die Zweifachkombination DC (im Vergleich zu CF) in der Phase III-Studie (Ridwelski 2008) nicht nachweisbar. Sowohl Gesamtüberleben als auch progressionsfreies Überleben und Ansprechraten waren in dieser Studie ohne signifikante Unterschiede. Die Lebensqualität wurde nicht gemessen. Diese Daten sprechen dafür, dass lediglich Docetaxel-haltige Dreifachkombination einen Überlebensvorteil gegenüber einer Platin-/Fluoropyrimidin-haltigen Zweifachkombination bieten. Dieser Vorteil muss allerdings gegenüber einer vermehrten Toxizität abgewogen werden. Ebenso zeigte eine weitere randomisierte Phase II-Studie (Thuss-Patience 2005), welche ECF und DF miteinander verglichen hat, keinen Unterschied in Bezug auf das Überleben.

Während die publizierten Daten einarmiger Phase II-Studien dafür sprechen, dass die Toxizität des DCF-Regimes durch Einsatz anderer Therapieschemata mögli-

cherweise reduziert werden kann, fehlen hierfür Daten aus randomisierten Phase III-Studien. Der Stellenwert modifizierter DCF-haltiger Regime ist somit als nicht abschließend geklärt zu beurteilen.

Eine statistische Zusammenfassung sämtlicher verfügbaren Daten randomisierter Studien (Ridwelski 2008, Thuss-Patience 2005 und Van Cutsem 2006 – wegen fehlender Angaben zur Berechnung der HR wurde die Studie von Roth nicht einbezogen) zum Vergleich Docetaxel-haltiger Regime mit solchen Regimen, die kein Docetaxel enthalten in einer Meta-Analyse (Wagner 2010) konnte für das Gesamtüberleben keinen signifikanten Vorteil nachweisen (n = 805 Patienten aus 3 Studien, HR 0.93, 95 % KI 0.75 - 1.15), bei moderater, jedoch nichtsignifikanter statistischer Heterogenität (Cochrane's Q-test p = 0.20, I<sup>2</sup> = 38 %) (Wagner 2010). Allerdings sind dabei die Unterschiede in den HR zwischen den Studien, welche Docetaxel-haltige Zweifachkombinationen vergleichen (Thuss-Patience 2005: HR: 1.02, 95 % KI 0.68 - 1.54; Ridwelski 2008: 1.06, 95 % KI 0.82 - 1.37 – beide zu Ungunsten der Docetaxel-haltigen Regime), und der Studie, die eine Docetaxel-haltige Dreifachkombination (HR 0.78, 95 % KI 0.62 - 1.00 zu Gunsten des Docetaxel-haltigen Regimes) mit einer Standardtherapie vergleicht, auffällig (siehe Bild 3).



**Bild 3: Vergleich Docetaxel-haltiger Regime versus Regime ohne Docetaxel, Endpunkt: overall survival (aus Wagner, 2010)**

In der Zusammenfassung sprechen die vorliegenden Daten aus einer methodisch adäquaten randomisierten Phase III-Studie (LOE 1b) für signifikante Vorteile der Dreifachkombination DCF in Bezug auf progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben sowie Lebensqualität, welche gegen eine höhere, besonders hämatologische Toxizität abgewogen werden müssen. Während die publizierten Daten einarmliger Phase II-Studien (LOE 4) dafür sprechen, dass die Toxizität des DCF-Regimes durch Einsatz anderer Therapieschemata möglicherweise reduziert werden kann, fehlen hierfür Daten aus randomisierten Phase III-Studien. Docetaxel-haltige Zweifachkombinationen zeigen bezüglich der relevanten Endpunkte keine Vorteile gegenüber der Standardtherapie (LOE 1b).

### Referenzen zu Tabellen 7 und 8:

Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Repp M, Kingreen D, Henneser D, Micheel S, Pink D, Scholz C, Dörken B, Reichardt P. Docetaxel and Continuous-Infusion Fluorouracil Versus Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil for Advanced Gastric Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23 (3):494-501.

Sadighi S, Mohagheghi MA, Montazeri A, Sadighi Z. Quality of life in patients with advanced gastric cancer: a randomized trial comparing docetaxel, cisplatin, 5-FU (TCF) with epirubicin, cisplatin, 5-FU (ECF). *BMC Cancer* 2006; 6: 274.

Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse M-L, Ajani JA. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24 (31):4991-4997.

Roth AD, Fazio N, Stupp R, Falk S, Bernhard J, Saletti P, Köberle D, Borner MM, Rufibach K, Maibach R, Wernli M, Leslie M, Glynne-Jones R, Widmer L, Seymour M, de Braud F. Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil; Docetaxel and Cisplatin; and Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil As Systemic Treatment for Advanced Gastric Carcinoma: A Randomized Phase II Trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25 (22):3217-3223.

Ridwelski K, Fahlke J, Kettner E, Schmidt C, Keilholz U, Quietzsch D, Assmann M, Stauch M, Zierau K, Lippert H. Docetaxel-cisplatin (DC) versus 5-fluorouracil-leucovorin-cisplatin (FLC) as first-line treatment for locally advanced or metastatic gastric cancer: Preliminary results of a phase III study. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26 (suppl): 4512.

**Tabelle 7: Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zum Vergleich Docetaxel-haltiger Kombinationen versus Kombinationstherapien ohne Docetaxel**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patientenzahl	Patientenmerkmale	Intervention: Docetaxel-haltige Kombination	Vergleichs-Intervention: Kombinationstherapie ohne Docetaxel	Nach-Verfolgung	Outcomes	Methodische Qualität	Bemerkungen
<b>Thuss-Patience 2005</b> Journal of Clinical Oncology	<ul style="list-style-type: none"> <li>Multi-zentrische RCT</li> <li>2-armig</li> <li>N = 90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adeno-Ca. des Magens</li> <li>Messbare Erkrankung</li> <li>&lt; 75 Jahre (Median 62/63)</li> <li>ECOG 0 - 2 33%/62%/3%</li> <li>Metastasiert 98%</li> </ul>	<b>DF:</b> Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> iv d 1, 5-FU 200 mg/m <sup>2</sup> /d über 24 Stunden an Tag 1 – 21 alle 3 Wochen	<b>ECF:</b> Epirubicin 50 mg/m <sup>2</sup> iv d 1, Cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup> iv, 5-FU 200 mg/m <sup>2</sup> /d über 24 Stunden an Tag 1 – 21 alle 3 Wochen	k. A.	<b>Primärer Endpunkt:</b> RR  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Toxizität, medianes Überleben, TTP, Rate der Pat. mit Symptomverbesserung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zentrale Randomisation adäquat (blockweise, Münzwurf)</li> <li>Gruppen vergleichbar: ja</li> <li>Beschreibung von dropouts: ja</li> <li>ITT-Analyse: ja</li> </ul> <b>Gesamturteil: Adäquat</b>	Therapie bis Tumorprogression, Nebenwirkungen, oder bis zu einer Gesamtzahl von 10 Zyklen. Zusätzliche Informationen vom Erstautor zur Verfügung gestellt.
<b>Sadighi 2006</b> BMC Cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mono-zentrische RCT</li> <li>2-armig</li> <li>N = 86</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adeno-Ca. des Magens,</li> <li>Median age 55/57 Jahre,</li> <li>Metastasiert (Stadium III o. IV) 100%</li> </ul>	<b>DCF:</b> Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> iv d 1, Cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup> iv d 1, 5-FU 750 mg/m <sup>2</sup> über 24 Stunden Tag 1 – 5 alle 3 Wochen	<b>ECF:</b> Epirubicin 60 mg/m <sup>2</sup> iv d 1, Cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup> iv, 5-FU 750 mg/m <sup>2</sup> /d über 24 Stunden an Tag 1 – 21 alle 3 Wochen		<b>Primärer Endpunkt:</b> ORR  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Lebensqualität, Gesamtüberleben, PFS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomisation: Keine Angabe</li> <li>Gruppen vergleichbar: ja</li> <li>Beschreibung von dropouts: nein</li> <li>ITT-Analyse: unklar</li> </ul> <b>Gesamturteil: Unzureichende Information für die Beurteilung verfügbar</b>	

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patientenzahl	Patientenmerkmale	Intervention: Docetaxel-haltige Kombination	Vergleichs-Intervention: Kombinationstherapie ohne Docetaxel	Nach-Verfolgung	Outcomes	Methodische Qualität	Bemerkungen
<b>Van Cutsem 2006</b> Journal of Clinical Oncology	<ul style="list-style-type: none"> <li>Multi-zentrische RCT</li> <li>2-armig</li> <li>N = 445</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adeno-Ca. des Magens oder ÖGU</li> <li>Messbare Erkrankung</li> <li>&gt; 18 Jahre (Median 55)</li> <li>ECOG 0 - 1 64 %/36 %</li> <li>Metastasiert 97 %</li> </ul>	<b>DCF:</b> Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> iv d 1, Cisplatin 75 g/m <sup>2</sup> iv d 1, 5-FU 750 mg/m <sup>2</sup> über 24 Stunden an Tag 1 – 5 alle 3 Wochen	<b>CF:</b> Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> iv d 1, 5-FU 750 mg/m <sup>2</sup> über 24 Stunden an Tag 1 – 5 alle 4 Wochen	13.6 Monate	<b>Primärer Endpunkt:</b> PFS  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Gesamtüberleben, RR, Toxizität, LQ, Clinical Benefit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zentrale Randomisation Generierung der Randomisationssequenz?</li> <li>Gruppen vergleichbar: ja</li> <li>Beschreibung von dropouts: ja</li> <li>ITT-Analyse: ja</li> </ul> <b>Gesamturteil:</b> <b>Adäquat</b>	Therapie bis Tumorprogression, unakzeptabler Toxizität, Tod oder Zurücknahme des Einverständnisses
<b>Roth 2007</b> Journal of Clinical Oncology	<ul style="list-style-type: none"> <li>Multi-zentrische RCT</li> <li>2-armig</li> <li>N = 121</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adeno-Ca. des Magens oder ÖGU</li> <li>Messbare Erkrankung</li> <li>&gt; 18 Jahre (Median 55)</li> <li>ECOG 0 - 1 61 %/39 %</li> <li>Metastasiert 83 %/82 %/95 % (ECF, TC, TCF)</li> </ul>	<b>DCF:</b> Docetaxel 85 mg/m <sup>2</sup> iv d 1 (Reduktion auf 75 mg/m <sup>2</sup> nach Amendment) Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> iv d 1, 5-FU 300 mg/m <sup>2</sup> über 24 Stunden Tag 1 - 14 alle 3 Wochen  <b>DC:</b> Docetaxel 85 mg/m <sup>2</sup> iv d 1 (Reduktion auf 75 mg/m <sup>2</sup> nach Amendment), Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> iv d 1 alle 3 Wochen	<b>ECF:</b> Epirubicin 50 mg/m <sup>2</sup> iv d 1, Cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup> iv, 5-FU 200 mg/m <sup>2</sup> /d über 24 Stunden an Tag 1 – 21 alle 3 Wochen	27.6 Monate	<b>Primärer Endpunkt:</b> ORR  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> TTF, PFS, Time to Treatment Response, Gesamtüberleben, RR, Toxizität, LQ, Clinical Benefit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zentrale Randomisation. Keine Angabe zur Generierung der Allokationssequenz</li> <li>Gruppen vergleichbar: ja</li> <li>Beschreibung von dropouts: ja</li> <li>ITT-Analyse: ja</li> </ul> <b>Gesamturteil:</b> <b>Adäquat</b>	Therapiedauer bis zu 8 Zyklen oder bis zur Tumorprogression, inakzeptabler Toxizität oder Zurücknahme des Einverständnisses

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patientenzahl	Patientenmerkmale	Intervention: Docetaxel-haltige Kombination	Vergleichs-Intervention: Kombinationstherapie ohne Docetaxel	Nach-Verfolgung	Outcomes	Methodische Qualität	Bemerkungen
<b>Ridwelski 2008</b> ASCO oral presentation	<ul style="list-style-type: none"> <li>Multi-zentrische RCT</li> <li>2-armig</li> <li>N = 273</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adeno-Ca. des Magens oder ÖGU</li> <li>18 - 80 Jahre (Median 62)</li> <li>Karnofsky <math>\geq</math> 60 %: (73.5/69.9 % KI 80 - 100)</li> <li>Metastasiert 87.2/92.7 %</li> </ul>	<b>DC:</b> Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> iv d 1, Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> iv d 1 alle 3 Wochen	<b>HD 5-FU/FA/Cis:</b> Cis 50 mg/m <sup>2</sup> d 1, 15, 29; dl-FA 500 mg/m <sup>2</sup> + 5-FU 2000 mg/m <sup>2</sup> /24 Stunden an Tag 1, 8, 15, 22, 29 und 36 alle 7 Wochen (im 4. Zyklus ohne Cisplatin)	8.2 und 9.5 Monate für DC und FLC	<b>Primärer Endpunkt:</b> TTP  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Toxizität, ORR, OS	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Zentrale</b> Randomisation adäquat (random number tables)</li> <li>Gruppen vergleichbar: ja</li> <li>Beschreibung von dropouts: ja</li> <li>ITT-Analyse: ja</li> </ul> <b>Gesamturteil:</b> <b>Adäquat</b>	Therapiedauer DC bis max. 6 Zyklen; Therapiedauer HD 5-FU/FA/Cis: max. 4 Zyklen Publikation bisher nur als Vortrag. Endgültige Ergebnisse durch Autor bestätigt.



**Tabelle 8:** Ergebnisse aktueller Studien zum Vergleich Docetaxel-haltiger Kombinationen versus Kombinationstherapien *ohne* Docetaxel

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Docetaxel-haltige Kombination	OS (Mo- nate, 95 % KI)	RR WHO (%, 95 % KI)	PFS (Mo- nate) 95 % KI)	Toxizität (Grad III/IV, in % der Patienten) therapieassoziierte Todesfälle (in % der Patienten) Zurücknahme des Einverständnisses (in % der Patienten)	Lebensqualität/ Symptomkontrolle	Bemerkungen  Oxford Center Level of Evidence (LOE)
	Kombinations- therapie <i>ohne</i> Docetaxel						
Thuss- Patience 2005  Journal of Clinical Oncology	DF (n = 45)	9.5 (6.7 - 12.0)	37.8 % (23.6 - 52.0)	TTP: 5.5 (2.8 - 8.3)	Angabe nur der stärksten Toxizität/Patient (CAVE: Entspricht nicht der Gesamtzahl der aufgetretenen Toxizitäten!)  Leuko-/Neutropenie 42.2 % Febrile Neutropenie 0 % (neu- tropeni fever 4.4 %) Anämie 6.7 % Gastrointestinale NW 13.3 %  1 therapieassoziierter Todesfall  Zurücknahme Einverständnis: Keine Angabe	Verbesserung der tumor- assozierten Symptome bei 67.4 % der Pat. (95 % KI 53 – 79 %)	Randomisierte Phase II, kein formeller Ver- gleich beider Arme durchgeführt  LOE 1b- wegen gro- ßer Konfidenzinter- valle
	ECF (n = 45)	9.7 (8.1 - 11.5)  HR 1.06 (0.83 - 1.37) mit ge- ringem Vorteil für ECF	35.6 % (21.6 - 49.6)	5.3 (3.0 - 7.6)  HR 0.96 (0.63 - 1.47) mit gerin- gem Vorteil für DF	Leuko-/Neutropenie 53.3 % Febrile Neutropenie 2.2 % (neutropenic fever 4.4 %) Anämie 8.9 % Hand-Fuß-Syndrom 6.7 % Übelkeit 6.7 %  Kein therapieassoziierter Todesfall  Zurücknahme Einverständnis: 2 Patienten	Verbesserung der tumor- assozierten Symptome bei 57.9 % der Pat. (95 % KI 42 – 72 %)	

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Docetaxel-haltige Kombination	OS (Mo- nate, 95 % KI)	RR WHO (%, 95 % KI)	PFS (Mo- nate) 95 % KI)	Toxizität (Grad III/IV, in % der Patienten) therapieassoziierte Todesfälle (in % der Patienten) Zurücknahme des Einverständnisses (in % der Patienten)	Lebensqualität/ Symptomkontrolle	Bemerkungen  Oxford Center Level of Evidence (LOE)
	Kombinations- therapie <i>ohne</i> Docetaxel						
Sadighi 2006  BMC Can- cer	DCF  (n = 44)	12 (7 - 17)	40.9 % (26.4 - 55.4)	Keine An- gabe	Keine Angaben	<p>Veränderungen der LQ (Vergleich von Baseline und nach 3 Zyklen Chemotherapie), gemessen mit EORTC QLQ-C30. Jeweils Angabe der mittleren Score-Werte sowie der Standard-Abweichung (Werte zwischen 0 - 100, hohe Werte entsprechen einer besseren LQ), Angegeben werden Mittlere Werte und Standardabweichungen</p> <p>Globaler Gesundheitsstatus: Signifikante Verbesserung <math>9.7 \pm 16.8</math>, <math>p = 0.001</math></p> <p>Emotionale Funktionen: <math>8.0 \pm 15.4</math>, <math>p = 0.004</math>,</p> <p>Soziale Funktionen: <math>5.2 \pm 14.1</math>, <math>p = 0.03</math></p> <p>Kognitive Funktionen: <math>-6.1 \pm 17.0</math>, <math>p = 0.04</math></p> <p>(„physical“ and „role functioning“, zeigen nichtsignifikante Veränderungen</p> <p>Sämtliche gemessenen „symptom scores“ (Fatigue, Nausea and Vomiting, Pain, Dyspnoe, Sleep difficulties, Appetite loss, Constipation, Diarrhoea, <i>ausser: financial and sleep difficulties and pain</i>) zeigen keine signifikanten Veränderungen</p>	<p>Positive Werte der „functioning scores“ entsprechen einer funktionellen Verbesserung</p> <p>Positive Werte der „symptom scores“ entsprechen einer Verschlechterung der Symptome</p> <p>Eine klinisch bedeutsame Verbesserung wurde als Verbesserung von 5 Punkten, mit einem <math>p =</math> Wert von <math>&lt; 0.03</math> definiert (Osoba, JCO 1998, 16: 139-144)</p> <p>Interessant ist in dieser Studie die Darstellung der Lebensqualität in Abhängigkeit vom Therapieansprechen (Abbildung 1): Dabei zeigt sich eine signifikant bessere Lebensqualität in beiden Therapiearmen bei Patienten, welche auf die Therapie ansprechen</p> <p><b>LOE 2b- wegen fehlender Informationen und großer Konfidenzintervalle</b></p>

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Docetaxel-haltige Kombination	OS (Mo- nate, 95 % KI)	RR WHO (%, 95 % KI)	PFS (Mo- nate) 95 % KI)	Toxizität (Grad III/IV, in % der Patienten) therapieassoziierte Todesfälle (in % der Patienten) Zurücknahme des Einverständnisses (in % der Patienten)	Lebensqualität/ Symptomkontrolle	Bemerkungen  Oxford Center Level of Evidence (LOE)
	Kombinations- therapie <i>ohne</i> Docetaxel						
	ECF (n = 42)	12 (8 - 14)	40.4 % (25.6 - 55.2)		Keine Angaben	Globaler Gesundheitsstatus: Nichtsignifikante Verbesserung 2.4 ± 14.5, p = 0.34  Alle anderen angegebenen scores („role functioning“, „emotional functioning“, „cognitive functio- ning“, „social functioning“ zeigen ebenso nichtsignifikante Verände- rungen  Sämtliche gemessenen „symptom scores“ (Fatigue, Nausea, Vomiting, Dyspnoe, Sleep difficulties, Appete- te loss, Constipation, Diarrhoea ( <i>außer pain and financial difficul- ties</i> ) ohne signifikante Veränderun- gen	
Van Cut- sem 2006  Journal of Clinical Oncology	DCF (n = 227)	9.2 (8.4 - 10.4)	36.7 % (30.3 - 43.4)	5.6 (4.9 - 5.9)	Neutropenie 82 % Leukopenie 65 % Febrile Neutropenie 29 % Anämie 18 % Thrombopenie 8 % Stomatitis 21 % Diarrhoe 19 % Übelkeit 14 % Erbrechen 14 % Anorexie 10 % Lethargie 19 % Infektionen 13 % Neurosensorische Toxizität 8 %  23 Todesfälle während der Therapie (incl. innerhalb 30 Tagen nach Therapieende) Zurücknahme Einverständnis: 22 %	„Clinical benefit“: Signifikante Ver- längerung der Zeit zur definitiven Verschlechterung des Karnofsky- Status für DCF im Vergleich zu CF (6.1 versus 4.8 Monate, log-rank p = .009)  Zeit zur 5 % definitiven Verschlech- terung des globalen Gesundheits- status (gemessen mit EORTC QLQ- C30): 6.5 Monate für DCF versus 4.3 Monate für CF , log-rank p = .01)	LOE 1b

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Docetaxel-haltige Kombination	OS (Monate, 95 % KI)	RR WHO (% 95 % KI)	PFS (Monate) 95 % KI)	Toxizität (Grad III/IV, in % der Patienten) therapieassoziierte Todesfälle (in % der Patienten) Zurücknahme des Einverständnisses (in % der Patienten)	Lebensqualität/Symptomkontrolle	Bemerkungen Oxford Center Level of Evidence (LOE)
	Kombinations-therapie ohne Docetaxel						
	CF (n = 230)	8.6 (7.2 - 9.5)  HR 0.78 (0.62 - 1.0) mit Vorteil für DCF	25 % (19.9 - 31.7)	3.7 (3.4 - 4.5) HR 0.68 (0.55 - 0.84) mit Vorteil für DCF	Neutropenie 57 % Leukopenie 31 % Febrile Neutropenie 29 % Anämie 26 % Thrombopenie 13 % Stomatitis 27 % Diarrhoe 8 % Übelkeit 17 % Erbrechen 17 % Anorexie 9 % Lethargie 14 % Infektionen 7 % Neurosensorische Toxizität 3 % 19 Todesfälle während der Therapie (incl. innerhalb 30 Tagen nach Therapieende) Zurücknahme Einverständnis: 12 %	Siehe oben	
Roth 2007 Journal of Clinical Oncology	DCF (n = 41)	10.4 (8.3 - 12.0)	36.6 % (23 - 53)	4.6 (3.5 - 5.6)	Neutropenie 80 % Febrile Neutropenie 41 % Thrombopenie 3 % (Anämie:nicht angegeben) Stomatitis 7 % Übelkeit/Erbrechen 24 % Diarrhoe 15 % Aloezie 4 % Keine therapieassoziierten Todesfälle Zurücknahme Einverständnis 29.3 %	Lebensqualität (gemessen mit EORTC QLQ-C30, jeweils als Veränderung der Werte im Vergleich zu Baseline). Positive Werte entsprechen einer Verbesserung. Globaler Gesundheitsstatus/QuoL stabil (0/0/0 nach 2/4/6 Zyklus) „overall treatment burden“ -16.7/-16.7/-16.7 nach 2/4/6 Zyklen „Role functioning“: 0/-16.7/-16.7 nach 2/4/6 Zyklen „emotional functioning“: 4.2/8.3/8.3 nach 2/4/6 Zyklen Constipation nach 6. Zyklus Verbesserung 16.7, sonst stabil Parästhesie nach 6. Zyklus Verschlechterung -16.7, sonst stabil	Lebensqualität-Fragebögen waren zu 100 % (vor Behandlung) und 71 % (unter Behandlung) verfügbar  LOF 1b- wegen breiter Konfidenzintervalle

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Docetaxel-haltige Kombination	OS (Mo- nate, 95 % KI)	RR WHO (%, 95 % KI)	PFS (Mo- nate) 95 % KI)	Toxizität (Grad III/IV, in % der Patienten) therapieassoziierte Todesfälle (in % der Patienten) Zurücknahme des Einverständnisses (in % der Patienten)		Lebensqualität/ Symptomkontrolle	Bemerkungen  Oxford Center Level of Evidence (LOE)
	Kombinations- therapie <i>ohne</i> Docetaxel							
	<b>DC</b> (n = 38)	<b>11.0</b> (7.8 - 12.5)	<b>18.4 %</b> (9 -34 )	<b>3.6</b> (2.8 - 4.5)	Neutropenie 76 % Febrile Neutropenie 21 % Thrombopenie 0 % (Anämie: nicht angegeben) Stomatitis 0 % Übelkeit/Erbrechen 26 % Diarrhoe 3 % Andere Hauttoxizität: 5 % Alopezie 47 %  1 therapieassoziiertes Todesfall Zurücknahme Einverständnis 13.2 %		Globaler Gesundheitsstatus/QuoL (- 8.3/-4.2/0 nach 2/4/6 Zyklus) „overall treatment burden“ 0/-16.7/-8.3 nach 2/4/6 Zyklen „Role functioning“: 0/-8.3/0 nach 2/4/6 Zyklen „emotional functioning“: 16.7/13.9/8.3 nach 2/4/6 Zyklen Constipation stabil Parästhesie nach 6. Zyklus Ver- schlechterung -25., sonst stabil	
	<b>ECF</b> (n = 40)	<b>8.3</b> (7.2 - 13.0)	<b>25.0 %</b> (13 - 41)	<b>4.9</b> (3.2 - 6.1)	Neutropenie 59 % Febrile Neutropenie 18 % Thrombopenie 3 % (Anämie: nicht angegeben) Stomatitis 5 % Übelkeit/Erbrechen 18 % Diarrhoe 6 % Andere Hauttoxizität: 0 % Alopezie 20 %  Keine therapieassoziierten Todesfälle Zurücknahme Einverständnis 7.5 %		Substantielle Verbesserung im globalen Gesundheitsstatus/QuoL (0/16.7/8.3 nach 4. und 6. Zyklus) „overall treatment burden“ (-8.3/0/0 nach 2/4/6 Zyklen) „Role functioning“: stabil „emotional functioning“: Verbesse- rung (+2.8/8.3/8.3 nach 2/4/6 Zyklus) Constipation keine Veränderung Parästhesie keine Veränderung	

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Docetaxel-haltige Kombination	OS (Mo- nate, 95 % KI)	RR WHO (%, 95 % KI)	PFS (Mo- nate) 95 % KI)	Toxizität (Grad III/IV, in % der Patienten) therapieassoziierte Todesfälle (in % der Patienten) Zurücknahme des Einverständnisses (in % der Patienten)	Lebensqualität/ Symptomkontrolle	Bemerkungen  Oxford Center Level of Evidence (LOE)
	Kombinations- therapie <i>ohne</i> Docetaxel						
Ridwelski  2008  ASCO Oral Presenta- tion	DC  (n = 133)	8.2 (6.4 - 10.0)	24.1 % (17 - 32)	TTP 5.8 (4.2 - 7.3)	Neutropenie 46.2 % Leukopenie 45.2 % Febrile Neutropenie 5.5 % Thrombopenie nicht angegeben Anämie 15.1 % Gastro-intestinale Toxizität 18.5 % Übelkeit 17.3 % Erbrechen 8.7 % Schmerzen 13.4 % Infektionen 5.6 %  2 therapieassoziierte Todesfälle Zurücknahme Einverständnis: keine Daten	Keine Daten	LOE 1b
	FLC  (n = 137)	9.6 (8.4 - 10.9)  HR 1.06 (0.83 - 1.37) mit Vor- teil für FLC	24.1 % (17 - 32)	6.6 (5.6 - 7.6)  HR 1.10 (0.8 - 1.43) mit Vorteil für FLC	Neutropenie 12.2 % Leukopenie 8.2 % Febrile Neutropenie 0 % Thrombopenie nicht angegeben Anämie 10.4 % Gastrointestinale Toxizität 29.2 % Übelkeit 22.2 % Erbrechen 15.5 % Schmerzen 12.6 % Infektionen 5.2 %  Keine therapieassoziierten Todesfälle Zurücknahme Einverständnis: keine Daten	Keine Daten	

## Referenzen zu Tabellen 9 und 10:

Oh SC, Park KH, Choi IK, Yoon SY, Kim SJ, Seo JH, Choi CW, Kim BS, Shin SW, Kim JS, Kim YH. Docetaxel (Taxotere), cisplatin, UFT, and leucovorin combination chemotherapy in advanced gastric cancer. *Br J Cancer*. 2005 Mar 14; 92 (5):827-31.

Oh DY, Kim TY, Kwon JH, Lee JJ, Joh Y, Kim DW, Kim TY, Heo DS, Bang YJ, Kim NK. Docetaxel + 5-fluorouracil + cisplatin 3-day combination chemotherapy as a first-line treatment in patients with unresectable gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2005 Jul; 35 (7):380-5

Park SR, Chun JH, Kim YW, Lee JH, Choi IJ, Kim CG, Lee JS, Bae JM, Kim HK. Phase II study of low-dose docetaxel/fluorouracil/cisplatin in metastatic gastric carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2005 Oct; 28 (5):433-8.

Murad AM, Skare NG, Vinholes J, Lago S, Pecego R; Brazilian Gastric Cancer Study Group, Belo Horizonte, MG, Brazil. Phase II multicenter trial of docetaxel, epirubicin, and 5-fluorouracil (DEF) in the treatment of advanced gastric cancer: a novel, safe, and active regimen. *Gastric Cancer*. 2006; 9 (2):99-105.

Di Lauro L, Nunziata C, Arena MG, Foggi P, Sperduti I, Lopez M. Irinotecan, docetaxel and oxaliplatin combination in metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 2007 Sep 3; 97 (5):593-7.

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

Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S, Stoehlmacher J, Clemens MR, Mahlberg R, Fritz M, Seipelt G, Sievert M, Pauligk C, Atmaca A, Jäger E. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol*. 2008 Nov; 19 (11):1882-7.

Fahlke J, Ridwelski K, Schmidt C, Hribaschek K, Stuebs P, Kettner E, Quietzsch D, Assmann M, Deist T, Keilholz U, Lippert H. A multicentre phase II study of docetaxel plus cisplatin for the treatment of advanced gastric cancer. *Chemotherapy*. 2007; 53 (6):454-60.

Park KW, Ahn JS, Park YS, Lee J, Kang JH, Park JO, Lim HY, Im YH, Kang WK, Park K, Lee SI. Phase II study of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in metastatic gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007 Jan; 59 (1):17-21

Hejna M, Raderer M, Zacherl J, Ba-Ssalamah A, Püspök A, Schmidinger M, Pluschnig U, Brodowicz T, Zielinski CC. Phase II study of docetaxel in combination with oxaliplatin in patients with metastatic or locally advanced esophagogastric cancer previously untreated with chemotherapy for advanced disease: results of the Central European Cooperative Oncology Group Study ESGAS.1.2.001. *Anticancer Drugs*. 2008 Jun; 19 (5):535-9

Kim JG, Sohn SK, Chae YS, Song HS, Kwon KY, Do YR, Kim MK, Lee KH, Hyun MS, Ryoo HM, Bae SH, Park KU, Lee WS, Baek JH, Chung HY, Yu W. Multicenter phase II study of docetaxel plus oxaliplatin combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: Daegu Gyeongbuk Oncology Group. *Br J Cancer*. 2008 Feb 12; 98 (3):542-6.

Richards D, McCollum D, Wilfong L, Sborov M, Boehm KA, Zhan F, Asmar L. Phase II trial of docetaxel and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer and/or adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Ann Oncol.* 2008 Jan; 19 (1):104-8.

Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, Kim HT. A phase II study of capecitabine and docetaxel combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer.* 2004 Apr 5; 90 (7):1329-33.

Chun JH, Kim HK, Lee JS, Choi JY, Hwangbo B, Lee HG, Park SR, Choi IJ, Kim CG, Ryu KW, Kim YW, Lee JS, Bae JM. Weekly docetaxel in combination with capecitabine in patients with metastatic gastric cancer. *Am J Clin Oncol.* 2005 Apr; 28 (2):188-94.

Kim JG, Sohn SK, Kim DH, Baek JH, Sung WJ, Park JY, Kim TB, Jung HY, Yu W, Lee KB. Phase II study of docetaxel and capecitabine in patients with metastatic or recurrent gastric cancer. *Oncology.* 2005; 68 (2-3):190-5.

Park SH, Choi EY, Bang SM, Cho EK, Lee JH, Shin DB, Ki Lee W, Chung M. Salvage chemotherapy with irinotecan and cisplatin in patients with metastatic gastric cancer failing both 5-fluorouracil and taxanes. *Anticancer Drugs.* 2005 Jul; 16 (6):621-5.

Giordano KF, Jatoi A, Stella PJ, Foster N, Tschetter LK, Alberts SR, Dakhil SR, Mailliard JA, Flynn PJ, Nikcevich DA; North Central Cancer Treatment Group. Docetaxel and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. *Ann Oncol.* 2006 Apr; 17 (4):652-6.

Jeung HC, Rha SY, Kim YT, Noh SH, Roh JK, Chung HC. A phase II study of infusional 5-fluorouracil and low-dose leucovorin with docetaxel for advanced gastric cancer. *Oncology.* 2006; 70 (1):63-70.

Orditura M, Martinelli E, Galizia G, Carlomagno C, Aurilio G, Vecchione L, Lieto E, De Placido S, Catalano G, Ciardiello F, De Vita F. Weekly docetaxel and capecitabine is not effective in the treatment of advanced gastric cancer: a phase II study. *Ann Oncol.* 2006 Oct; 17 (10):1529-32

Papakostas P, Tsavdaridis D, Kosmidis P, Kalofonos HP, Sakantamis A, Janinis D, Skarlos D, Bafaloukos D, Bamias A, Xiros N, Fountzilas G. Combination docetaxel (Taxotere), fluorouracil, and leucovorin (TFL), as first-line chemotherapy in advanced gastric cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. *Gastric Cancer.* 2006; 9 (1):26-31.

Yoshida K, Ninomiya M, Takakura N, Hirabayashi N, Takiyama W, Sato Y, Todo S, Terashima M, Gotoh M, Sakamoto J, Nishiyama M. Phase II study of docetaxel and S-1 combination therapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 1; 12 (11 Pt 1):3402-7.

Zang DY, Yang DH, Lee HW, Hwang SW, Song HH, Jung JY, Kwon JH, Kim HJ, Kim JH, Park SR, Kim MJ, Jang KM, Park CK, Kim JH, Lee BH. Phase I/II trial with docetaxel and S-1 for patients with advanced or recurrent gastric cancer with consideration to age. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009 Feb; 63 (3):509-16.



**Tabelle 9: Studienbeschreibung und Ergebnisse: Einarmige Studien zu modifizierten Docetaxel-haltigen Dreifachkombinationen in der First-line-Therapie**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patientenzahl	Patientenmerkmale	Intervention	Nachverfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95 % KI)	PFS, (Monate, 95 % KI)	Lebensqualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evidence (LOE)
<b>Modifizierte Docetaxel-haltige Protokolle: Dreifachkombinationen</b>										
<b>Oh 2005</b> British Journal of Cancer	• monozentr. einarmige Phase II • n = 57, davon 52 auswertbar	• medianes Alter 56 J • 83 % Pat. ECOG 0 - 1	• Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 • Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, • UFT 400 – 600 mg/m <sup>2</sup> mit Leucovorin 75 mg an Tag 1 - 21 alle 4 Wochen	11.1 Monate	11.2 (5.8-16.2)  (48 Wochen, 25 - 70)	50 % (36.4 - 63.3) SD 32.7 %	Mediane TTP: 5.1 (3.7-6.5)  (22 Wochen, 16 - 28)	k. A.	• <b>Neutropenie 69.3 %</b> • Thrombozytopenie 5.7 % • <b>Diarrhoe 17.3 %</b> • Nausea/ Erbrechen 23.1 % • <b>Mucositis 5.7 %</b>  3 therapieassoziierte Todesfälle	• Koreanische Studie • Von 4 Pat. mit CR sekundäre Resektion bei 3 Pat., davon: - 2 Pat. mit path. CR - 1 Pat. mit R1-Resektion • <b>LOE 4</b>
<b>Oh 2005</b> Japanese Journal of Clinical Oncology	• monozentr. einarmige Phase II • n = 43, davon 40 Pat. auswertbar für Tumoransprechen und Überleben, alle für Toxizität	• medianes Alter 55 J • 90.7 % ECOG 0 - 1 • 100 % metastatisch	• Docetaxel 70 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 • Cisplatin 40 mg/m <sup>2</sup> an Tag 2 + 3, • 5-FU 1200 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 - 3 alle 3 Wochen	Keine Angabe	9.0 (4.8 - 13.3)	42.5 %	Mediane TTP: 5.6 (4.7 - 6.6)	k. A.	• Hämatol. Tox.: Angabe in % der Zyklen. • Keine non-hämatologische Grad-III/IV-Toxizität • Keine therapieassoziierten Todesfälle	• Koreanische Studie • <b>LOE 4</b>

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patientenzahl	Patientenmerkmale	Intervention	Nachverfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95 % KI)	PFS, (Monate, 95 % KI)	Lebensqualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evidence (LOE)
<b>Park 2005</b> American Journal of Clinical Oncology	- monozentri. einarmige Phase II - n = 47, 42 auswertbar für Tumoransprechen	- medianes Alter 55 J - 98 % ECOG 0 - 1 - 100 % metastatisch	- Docetaxel 50 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 - Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 und - 5-FU 1200 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 - 3 alle 3 Wochen	12.6 Monate	9.7 (8.4 - 11.0)	40 % (26 - 55)	Mediane TTP: 4.6 (3.6 - 5.6)	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Neutropenie 68 %</b></li> <li>• Febrile Neutropenie 17 %</li> <li>• <b>Neutropenische Infektion 8 %</b></li> <li>• Anämie 34 %</li> <li>• <b>1 möglicher therapieassoziierter Todesfall (2 %)</b></li> <li>• Stomatitis 21 %</li> <li>• <b>Synkope 6%</b></li> <li>• Zurücknahme des Einverständnisses 24 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koreanische Studie</li> <li>• <b>LOE 4</b></li> </ul>
<b>Murad 2006</b> Gastric Cancer	- multizentri. einarmige Phase II - n = 37	- medianes Alter 56 J - 32 % lokal fortgeschritten, - 68 % metastatisch - 83 % ECOG 0 - 1	- Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 - Epirubicin 50 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, - 5-FU 500 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, 2 und 3 alle 3 Wochen	41 Monate	10.7 (Range 0.5 - 36)	35 % (20 - 51) (ITT-Analyse)	TTP: 6.6 (Range: 0.5 - 29.2)	„Clinical benefit“: 30 % der Patienten	Angaben nur in % der Zyklen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie in Brasilien durchgeführt</li> <li>• 32 % der Pat. nicht auswertbar für Tumoransprechen wegen:</li> <li>- Zurücknahme des Einverständnisses (4 Pat.),</li> <li>- Therapieabbruch wg. NW (4 Pat.),</li> <li>- Tod (2 Pat.),</li> <li>- Protokollabweichung (2 Pat.)</li> <li>• Max. Therapie-</li> </ul>

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patientenzahl	Patientenmerkmale	Intervention	Nachverfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95 % KI)	PFS, (Monate, 95 % KI)	Lebensqualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evidence (LOE)
										dauer 6 Zyklen • LOE 4
<b>Di Lauro 2007</b>  British Journal of Cancer	• multizentr. einarmige Phase II, • n = 40, alle auswertbar für Tumoransprechen	• medianes Alter 62 J • 85 % ECOG 0 - 1 • 100 % metastatisch	• Irinotecan 150 mg/m <sup>2</sup> und • Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 • Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> an Tag 2 alle 3 Wochen	k. A.	11.5 (8.7 - 14.3)	50 % (35 – 65) SD 35 %	Mediane TTP: 6.5 (5.6 - 7.4 )	k. A.	• <b>Neutropenie 48 %</b> • Anämie 10 % • <b>Mucositis 5 %</b> • Nausea/ Erbrechen 7.5 % • <b>Diarrhoe 10 %</b> • Fatigue 7.5 % • <b>Alopezie 25 %</b>	• Italienische Studie • LOE 4
<b>Lorenzen 2007</b>  Annals of Oncology	• multizentr. einarmige Phase II • n = 60 (alle Pat. auswertbar)	• medianes Alter 53 J • 40 % Pat. lokal fortgeschritten, • 60 % metastatisch • 75 % ECOG 0	• Docetaxel 40 mg/m <sup>2</sup> • Cisplatin 40 mg/m <sup>2</sup> • Leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> • 5-FU 2000 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, 8, 15, 22, 29 und 36 alle 8 Wochen	25.5 Monate	Gesamtpopulation: 17.9 (11.5 - 24.3) Metastatische Pat.: 15.1 (9.5 - 20.7). Medianes Überleben bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem Tumor und sekundärer Resektion noch nicht erreicht.	47 % (ITT-Analyse) SD: 40 %	TTP Gesamtpopulation: 9.4 (8.3 - 10.5) Pat. mit metastatischer Erkrankung: 8.1	k. A.	• <b>Neutropenie 22 %</b> • Febrile Neutropenie 5 % • <b>Diarrhoe 20 %</b> • Nausea 8 % • <b>Emesis 8 %</b> • Lethargie 18 % Keine therapieassoziierten Todesfälle	• Dosisreduktion von Docetaxel, Cisplatin und Leucovorin auf die angegebenen Dosen nach Auswertung der ersten 15 Pat. • Von 24 Pat. mit lokal fortgeschrittenen Tumoren 23 Pat. sekundär resektabel, davon 80 % R0-Resek-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patientenzahl	Patientenmerkmale	Intervention	Nachverfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95 % KI)	PFS, (Monate, 95 % KI)	Lebensqualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evidence (LOE)
										tion, 17 % histologische CR, bei 22 % < 10 % residuelle Tumorzellen. • LOE 4
<b>AI Batran 2008</b>  Annals of Oncology	• multizentr. einarmige Phase II • n = 59, davon 52 auswertbar	• med. Alter 60 J • 93 % metastatisch • 44 % ÖGJ	• Docetaxel 50 mg/m <sup>2</sup> • Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> , • Leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> • 5-FU 2600 mg/m <sup>2</sup> über 24 h an Tag 1 alle 14 Tage	18.1 Monate	11.1 (9.3 - 17.3)	RR 57.7 % (44.3 - 71.1) SD: 11.6 - 34.5 %	5.2 (4.4 - 8.4)	k. A.	• <b>Neutropenie 48.1 %</b> • Leukopenie 27.8 % • <b>Diarrhoe 14.8 %</b> • Fatigue 11.1 % • <b>Neurotox. 9.3 %</b> • Nausea 5.6 %	• Analyse von RR und OS in PP-Population • 50 % der Pat. erhielten eine Second-line-Therapie • <b>LOE 4</b>

**Tabelle 10: Studienbeschreibung und Ergebnisse: Einarmige Studien zu modifizierten Docetaxel-haltigen Zweifachkombinationen in der First-line-Therapie**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patientenzahl	Patientenmerkmale	Intervention	Nachverfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95 % KI)	PFS (Monate, 95 % KI)	Lebensqualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evidence (LOE)
<b>Modifizierte Docetaxel-haltige Protokolle: Zweifachkombinationen Docetaxel/Platin</b>										
<b>Fahlke 2007</b> Chemotherapy	• multizentr. einarmige Phase II • n = 113, davon vollständige Daten: 88	• med. Alter 58 J • 54.6 % metastatisch • 76 % PS 0 - 1	• Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> Docetaxel 75 mg/ m <sup>2</sup> alle 21 Tage	6 Monate	8.7 (7.1 - 11.1)	29.6 % (20 - 38) SD 35.2 %	Mediane TTP 4.8 (3.4 - 6.3)	k. A.	• <b>Neutropenie 38 %</b> • Leukopenie 37 % • <b>Anaemie 16 %</b> • Neutropenie mit Infektion 6 % • <b>Alopecie 60 %</b> • Nausea und Vomiting 14 % • <b>Neurotox. (peripher) 7 %</b> • Infektion 6 %	• Deutsche Studie LOE 4
<b>Park 2007</b> Cancer Chemotherapy and Pharmacology	• monozentr. einarmige Phase II • n = 92, davon 86 auswertbar für Tumoransprechen	• medianes Alter 56 J • 95 % ECOG 0 - 1 • 100 % metastatisch	• Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 • Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 alle 3 Wochen	k. A.	11.5 (9.5 - 13.4)	43.5 % (33.4 - 53.6) SD 21.7 %	Mediane TTP: 7.0 (5.0 - 9.0)	k. A.	• <b>Neutropenie 17 %</b> • Übelkeit und Erbrechen 13 % • <b>Keine therapie-assoziierten Todesfälle</b>	• Koreanische Studie • <b>LOE 4</b>
<b>Hejna 2008</b> Anti-Cancer Drugs	• multizentr. einarmige Phase II • n = 40, davon 5 Pat. nicht auswertbar	• med. Alter 58.6 J • 92 % PS 0 - 1 • % metastatisch: unklar	• Oxaliplatin 100 mg/m <sup>2</sup> , • Docetaxel 80 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage (+ GCSF prophylaktisch)	k. A.	11.6 (Range 2.5 - 51)	34 % SD: 43 %	Mediane TTP: 8.9 (Range 4 - 42.5)	k. A.	• <b>Neutropenie 17 %</b> • Leukopenie 14 % • <b>Anämie 17 %</b> • Diarrhoe 9 %	• Europäische Studie <b>LOE 4</b>

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patientenzahl	Patientenmerkmale	Intervention	Nachverfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95 % KI)	PFS (Monate, 95 % KI)	Lebensqualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evidence (LOE)
<b>Kim 2008</b> British Journal of Cancer	- multizentr. einarmige Phase II - n = 42, davon 39 auswertbar für Tumoransprechen	- medianes Alter 58 J - 86 % ECOG 0 - 1 - 71 % metastatisch	- Docetaxel 65 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 - Oxaliplatin 120 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 alle 3 Wochen	7.7 Monate	5.7 (4.3 - 7.2)	45.2% (31.7 - 59.7) SD 28.6 %	Mediane TTP: 9.9 (7.8 - 12.0)	k. A.	• <b>Leukopenie 11.8 %</b> • Febrile Neutropenie 9.5 % • <b>Neutropenie 26.1 %</b>	• Koreanische Studie • <b>LOE 4</b>
<b>Richards 2008</b> Annals of Oncology	- multizentrische, einarmige Phase II - n = 71, davon 70 Pat. behandelt, 67 auswertbar für Tumoransprechen	- medianes Alter 59 J - 93 % ECOG 0 - 1 - 100 % metastasiert	- Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 - Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 alle 3 Wochen	k. A.	8.5 (6.6 - 11.2)	36 % (24.8 - 48.0) SD: 49 %	4.3 (3.4 - 5.3)	k. A.	• <b>Neutropenie 70 %</b> Febrile Neutropenie - 7 % • <b>Weitere Toxizitäten nicht angegeben</b> • Keine therapieassoziierten Todesfälle	• Amerikanische Studie • <b>LOE 4</b>
<b>Modifizierte Docetaxel-haltige Protokolle: Zweifachkombinationen Docetaxel/Fluoropyrimidin</b>										
<b>Park 2004</b> British Journal of Cancer	- monozentr. einarmige Phase II, - n = 42, davon 41 Pat. auswertbar für Toxizität, 38 Pat. für Tumoransprechen	- medianes Alter 53.5 J - 88 % ECOG 0 - 1 - % metastatisch/ lokal fortgeschritten: keine Angabe	- Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, - Capecitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> 2 x/die an Tag 1 - 14 alle 3 Wochen	15.2 Monate	10.5 (Range 2.9 - 23.7)	60% (45 - 74) SD: 14 %	5.2 (Range 1.0 - 15.5)	k. A.	<b>Grad-III+-IV-Tox. Nur für hämatologische Tox. angeben:</b> • Leukopenie 12 %, • Neutropenie 15 % • Thrombopenie 7 %	• Koreanische Studie • <b>LOE 4</b>

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patientenzahl	Patientenmerkmale	Intervention	Nachverfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95 % KI)	PFS (Monate, 95 % KI)	Lebensqualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evidence (LOE)
									• Hand-Fuß-Syndrom Gr. III 50 %	
<b>Chun 2005</b>  American Journal of Clinical Oncology	• monozentri. einarmige Phase II • n = 55, davon 47 Pat. auswertbar für Tumoransprechen	• medianes Alter 54 J • 100 % ECOG 0 - 1 • 100 % metastasiert	• Docetaxel 36 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 und 8 • Capecitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 - 14 2 x/Tag alle 3 Wochen	15.9 Monate	12.0 (7.5 - 16.6)	40.4 % (25.9 - 54.9)	4.5 (3.4 - 5.6)	k. A.	• <b>Neutropenie 36 %</b> • Febrile Neutropenie 9 % • Leukopenie 18 % • <b>Anämie 13 %</b> • Stomatitis 26 % • <b>Diarrhoe 11 %</b> • Infektion ohne Neutropenie 6 %	• Koreanische Studie • 72 % erhielten im weiteren Verlauf eine Second-line-Therapie • <b>LOE 4</b>
<b>Kim 2005</b>  Oncology	• multizentri. einarmige Phase II • n = 32, davon 30 auswertbar für Tumoransprechen	• med. Alter 62 J • Pat. metastatisch 90.6 % oder mit Lokalrezidiv	• Capecitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> 2 x/die an Tag 1 - 14, gefolgt von • Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 alle 21 Tage	12.9 (95%KI 11.1 - 14.8 ) Monate	• 8.4 (6.7 - 10.08)	• 43.8 % (25.6 - 61.9) SD 25 %	• TTP 5.07 (4.26 - 5.88)	k. A.	• <b>Leukopenie 6.4 %</b> • Neutropenie 9.7 % • <b>Thrombocytopenie 3.2 %</b> • Febrile Neutropenie 6.5 % • <b>Infektion ohne Neutropenie 6.5 %</b>	• Koreanische Studie • <b>LOE 4</b>

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patientenzahl	Patientenmerkmale	Intervention	Nachverfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95 % KI)	PFS (Monate, 95 % KI)	Lebensqualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evidence (LOE)
<b>Park 2005</b> Anti-Cancer Drugs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• monozentrierte, zweiarmige Phase II</li> <li>• n = 77 (davon 38 Pat. mit Docetaxel-haltigem Regime behandelt)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• medianes Alter 51 J</li> <li>• 85 % ECOG 0 - 1</li> <li>• 100 % metastatisch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1</li> <li>• 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 - 5 alle 3 Wochen</li> </ul>	k. A.	9.3 (6.0 - 12.6)	33 % (19 - 48) SD 46 %	4.3 (4.1 - 4.5)	Globale LQ (gemessen mit EORTC QLQ C30): Verbesserung von Baseline zum Ende des 4. Zyklus, die allerdings nicht anhaltend war und bei Therapieende nicht mehr signifikant besser im Vergleich zu Baseline	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Neutropenie 21 %</b></li> <li>• <b>+ febrile Neutropenie 21 %</b></li> <li>• Anämie 16 %</li> <li>• <b>Fatigue 13 %</b></li> <li>• Neuropathie 11 %</li> <li>• <b>Cutane Tox. 16 %</b></li> <li>• Übelkeit und Erbrechen 34 %</li> <li>• <b>Mucositis 42 %</b></li> <li>• Diarrhoe 21 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zweiarmige Studie zum Vergleich Docetaxel/5-FU versus Paclitaxel/5-FU. Hier nur Angabe der Ergebnisse für die mit Docetaxel behandelten Patienten</li> <li>• Koreanische Studie</li> <li>• <b>LOE 4</b></li> </ul>



Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patientenzahl	Patientenmerkmale	Intervention	Nachverfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95 % KI)	PFS (Monate, 95 % KI)	Lebensqualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evidence (LOE)
<b>Giordano 2006</b> Annals of Oncology	• multizentr. einarmige Phase II • n = 46, davon 44 Pat. auswertbar für Tumoransprechen	• medianes Alter 57 J • 98 % ECOG 0 - 1 • % metastasiert: keine Angabe	• Docetaxel 36 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 und 8 • Capecitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 - 14 2 x/Tag	Median 6.1 Monate	9.4 ( 6.3 - 10.7)	39 % (23 - 55%)	4.4 (3.6 - 5.6)	k. A.	• <b>Neutropenie 77 %</b> • Constipation 9 % • <b>Infektion 13 %</b> • Thrombose 9 % • <b>abdominelle Schmerzen 7 %</b> • Dyspnoe 7 % • <b>Hand-Fuss-Syndrom 7 %</b> • 1 therapie-assoziiertes Todesfall	Amerikanische Studie • <b>LOE 4</b>
<b>Jeung 2006</b> Oncology	• multizentr. einarmige Phase II • n = 66, davon 38 chemo-naive Patienten (hier nur Angabe der Ergebnisse für chemo-naive Pat.)	• med. Alter 53 J • Pat. metastatisch oder mit Lokalrezidiv (%: keine Angabe) • 28 Pat. mit vorhergehender Chemotherapie	• Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 alle 21 Tage • Leucovorin 20 mg/m <sup>2</sup> gefolgt von • 5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /Tag über 3 Tage alle 21 Tage (+ GCSF prophylaktisch)	20.3 Monate	• Chemo-naive Pat. 11.7 (8.7 - 14.2)	• Chemo-naive Pat. 34.2 % (ITT-Analyse) SD: 34.2%	TTP: 6.0 ( 4.6 - 7.3 ) (chemo-naive Pat.)	k. A.	• Keine separate Angabe der Toxizitäten für chemo-naive Pat.	• Prophylaktische Gabe von G-CSF an Tag 4 - 8 • Maximal 12 Zyklen Chemotherapie • Therapieabbruch nach 1 Zyklus bei 7 von 66 Pat. • Koreanische Studie • <b>LOE 4</b>
<b>Orditura 2006</b> Annals of Oncology	• multizentr. einarmige Phase II • n = 38	• medianes Alter 61 J • 92 % ECOG 0 - 1 • 100 % metastatisch	• Docetaxel 36 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, 8, 15 • Capecitabine 625 mg/m <sup>2</sup> 2 x/die an Tag 5 - 18 alle 4 Wochen	7.7	7.7 (Range: 6 - 11)	21 % (8 - 34) SD: 58 %	Mediane TTP: 5.4 (4 - 13)	Keine Angaben	• <b>Neutropenie 23 %</b> • Leukopenie 15 % • <b>Thrombozytopenie 5 %</b>	• Italienische Studie • <b>LOE 4</b>

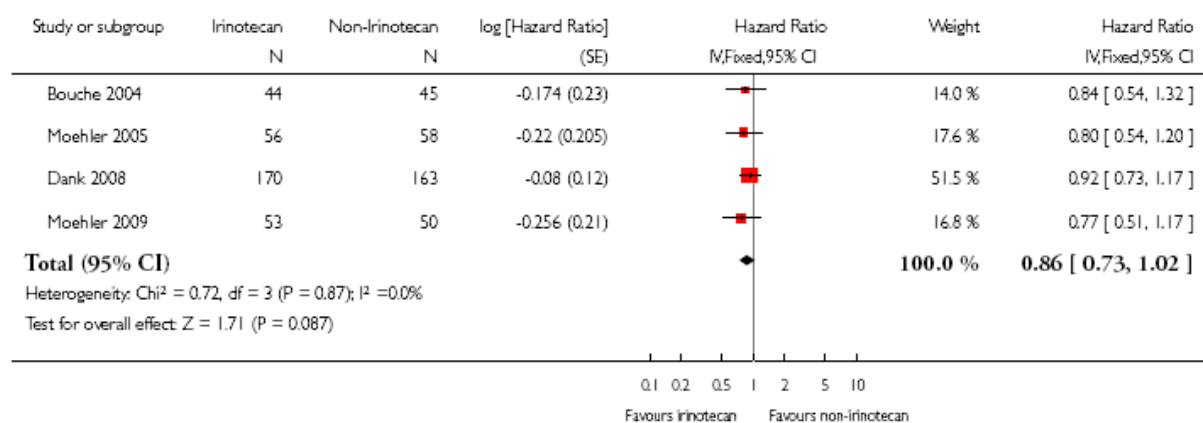
Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patientenzahl	Patientenmerkmale	Intervention	Nachverfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95 % KI)	PFS (Monate, 95 % KI)	Lebensqualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evidence (LOE)
									<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anämie 7 %</li> <li>• <b>Diarrhoe 5 %</b></li> <li>• Cutane Tox. 10 %</li> </ul>	
<b>Papakostas 2006</b>  Gastric cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• multizentrische, einarmige Phase II,</li> <li>• n = 58</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• medianes Alter 63 J</li> <li>• 83 % ECOG 0 - 1</li> <li>• 83 % metastasiert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel 70 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1,</li> <li>• Leucovorin 300 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1 - 3,</li> <li>• 5-FU-Bolus 500 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 - 3 alle 21 Tage</li> </ul>	Median 55 Monate	9 (Range 0.01 - 65.7)	26 % (15 - 39) 38 % SD (25.5 - 52 %)	Mediane TTP: 5.9 (Range 0.01 - 65.7)	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Neutropenie 30 %</b></li> <li>• Febrile Neutropenie 21 %</li> <li>• <b>Leukopenie 16 %</b></li> <li>• Diarrhoe 9 %</li> <li>• Alopezie 56 %</li> </ul>	Griechische Studie Prophylaktische Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren erlaubt • <b>LOE 4</b>
<b>Yoshida 2006</b>  Clinical Cancer Research	<ul style="list-style-type: none"> <li>• multizent. einarmige Phase II</li> <li>• n = 51, davon 48 Pat. auswertbar für Tumoransprechen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• medianes Alter 65 J</li> <li>• 96 % ECOG 0 - 1</li> <li>• 89 % metastasiert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel 40 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1</li> <li>• S-1 80 mg/m<sup>2</sup>/Tag an Tag 1 - 14 alle 3 Wochen</li> </ul>	Median 20.1 Monate	14.3 (10.7 - 20.3)	56 % (38 - 66) SD 37.5 %	7.3 (4.3 - 10.0)	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Neutropenie 58 %</b></li> <li>• febrile Neutropenie 8 %</li> <li>• <b>Leukopenie 42 %</b></li> <li>• Anaemie 8 %</li> <li>• <b>Appetitverlust 15 %</b></li> <li>• Stomatitis 8 %</li> <li>• <b>Uebelkeit 6 %</b></li> <li>• Fieber ohne Neutropenie 6 %</li> </ul>	Japanische Studie • <b>LOE 4</b>
<b>Zang 2009</b>  Cancer Chemotherapy Pharmacology	<ul style="list-style-type: none"> <li>• einarmige Phase I/II (monozentrisch),</li> <li>• n = 44 in Phase II, davon 40 Pat. auswertbar für Tumor-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• medianes Alter 54 J</li> <li>• 100 % ECOG 0 - 1</li> <li>• % metastasiert: keine Angabe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1</li> <li>• S-1 60 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 - 14 alle 3 Wochen</li> </ul>	26.2 Monate	15.3 (10.0 - 20.6)	50 %	6.1 (4.0 - 8.1)	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Neutropenie 47 %</b></li> <li>• Febrile Neutropenie 26 %</li> <li>• „Non-hematological toxicity were usually mild and in-</li> </ul>	Phase I- und II-Studie gemeinsam publiziert, hier nur Ergebnisse der Phase II-Studie angegeben • Koreanische Studie • <b>LOE 4</b>

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patienten- zahl	Patienten- merkmale	Intervention	Nach- Ver- folgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprech- rate (95 % KI)	PFS (Monate, 95 % KI)	Le- bens- qualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evi- dence (LOE)
	ansprechen								frequent"	

#### 4.2.1.2.5 Irinotecan-haltige Kombinationstherapien

IF (Irinotecan/5-FU)  
Irinotecan/Capecitabine

Hintergrund: Irinotecan, ein Topoisomerase-I-Hemmer, hat seit Jahren einen festen Stellenwert in der Therapie des kolorektalen Karzinoms und wurde nach ersten ein-armigen Phase II-Studien bisher in insgesamt 4 randomisierten Studien (Phase II: Moehler 2005, Moehler 2009, Bouché 2004; Phase III: Dank 2008) untersucht, in denen als Kontrollarm ein Regime ohne Irinotecan gewählt wurde. Die Ergebnisse dieser Studien (Bouché 2004, Dank 2008, Moehler 2005 und 2009) wurden in der bereits erwähnten, 2010 publizierte Meta-Analyse (Wagner 2010) zusammengefasst (LOE 1A). In den Vergleich der Irinotecan-haltigen versus nicht Irinotecan-haltigen Kombinationstherapien wurden insgesamt 640 Patienten eingeschlossen. Die Ergebnisse zeigen für das Überleben einen statistisch nichtsignifikanten Überlebensvorteil für die mit Irinotecan behandelten Patienten (HR 0.86, 95 % KI 0.73 - 1.02), entsprechend einem Unterschied im medianen Überleben von 9.8 versus 8 Monate für die Therapie mit versus ohne Irinotecan (siehe Bild 4).



**Bild 4: Irinotecan-haltige Regime versus Regime ohne Irinotecan. Endpunkt: Overall survival (aus Wagner, 2010)**

Die Heterogenität war nichtsignifikant ( $p = .087$ ). Bezüglich der Toxizität war sowohl eine geringere Rate an therapieassoziierten Todesfällen (HR 0.29, 95 % KI 0.08 - 1.05) als auch eine niedrigere Zahl an Therapieabbrüchen wegen Toxizität (HR 0.60, 95 % KI 0.30 - 1.20) für die mit Irinotecan behandelten Patienten festzustellen, beide allerdings ohne statistische Signifikanz.

Methodisch sind alle Studien ohne relevante Einschränkungen (LOE 1b). Eine Abwertung der beiden Studien von Möhler erfolgt aufgrund der geringen Präzision der Ergebnisse bei breiten, sich überschneidenden Konfidenzintervallen für das Überleben (Möhler 2005: 1b-) und eingeschränkten Wirksamkeitsanalysen (Möhler 2009: LOE 1b-).

Erwähnenswert ist die Tatsache, dass in der größten, für diesen Vergleich relevanten Studie (Dank 2008) das primäre Zielkriterium, welches der Nachweis einer statistisch signifikanten Überlegenheit der Zeit zur Tumorprogression für Irinotecan/5-FU im Vergleich zu Cisplatin/5-FU war, nicht erreicht wurde (mediane TTP 5.0 Monate,

95 % KI 3.8 - 5.8 Monate für Irinotecan/5-FU und 4.2 Monate, 95 % KI 3.7 – 5.5 Monate für Cisplatin/5-FU). Im Fall eines nichtsignifikanten Trends zu Gunsten einer Überlegenheit der Zeit zur Tumorprogression von Irinotecan/5-FU sollte protokollgemäß die Hypothese einer Non-Inferiorität des Irinotecan-haltigen im Vergleich zum Cisplatin-haltigen Regime überprüft werden. Dabei sollten sowohl die Gruppe aller behandelten Patienten („full-analysis population“) als auch die Per-Protokoll-Population bei der Analyse berücksichtigt werden und zusätzlich Vorteile der experimentellen Therapie in Bezug auf die sekundären Endpunkte Sicherheit, Lebensqualität und klinischer Nutzen nachweisbar sein. Das Ergebnis der Studie konnte die Non-Inferiorität von Irinotecan/5-FU lediglich in der Gruppe der „full-analysis population“, nicht jedoch in der Per-Protokoll-Analyse nachweisen. Somit konnte in dieser Studie formal weder die Überlegenheit, noch die Non-Inferiorität für das Irinotecan-haltige Regime belegt werden. Allerdings spricht die Zusammenfassung der Ergebnisse in oben genannter Meta-Analyse eindeutig gegen eine klinisch relevante Unterlegenheit der Irinotecan-haltigen Regime.

Inhaltlich lässt sich in keiner der aktuellen Studien eine signifikante Verbesserung des Überlebens oder der Zeit zur Tumorprogression für die mit Irinotecan behandelten Patienten nachweisen, bei allerdings statistisch nichtsignifikanten Trends zu Gunsten einer verringerten Toxizität. Die aktuellen Studienergebnisse (Möhler 2009) entsprechen den bisher publizierten Daten. Gemeinsam mit einer 2004 von Bouche publizierten Studie wurden HR für das Gesamtüberleben für die 4 zu diesem Vergleich vorliegenden Studien mit insgesamt 640 Patienten berechnet. Diese ergaben einen nichtsignifikanten Vorteil der Irinotecan-haltigen Kombinationstherapien (HR 0.86, 95 % KI 0.73 - 1.02) und gepoolten medianen Überlebensraten von 9.8 versus 8.6 Monaten mit geringer, statistisch nichtsignifikanter Heterogenität zwischen den Studien.

Zusammenfassung: Auch wenn weder eine Überlegenheit, noch eine Non-Inferiorität für die Irinotecan-haltigen Therapieregime in einer einzelnen Studie nachgewiesen wurde, sprechen die heterogenen Ergebnisse der Meta-Analyse der für diesen Vergleich vorhandenen Daten (LOE 1a) sowie die aktuelle, zu dieser Fragestellung publizierte Studie (Moehler 2009) gegen einen klinisch relevanten Unterschied in Bezug auf das Überleben zwischen den Irinotecan-haltigen und den nicht Irinotecan-haltigen Therapieregimen, bei besserer Verträglichkeit der Irinotecan-haltigen Therapie.

#### **Referenzen zu Tabellen 11 und 12:**

Moehler M, Eimermacher A, Siebler J, Höhler T, Wein A, Menges M, Flieger D, Junginger T, Geer T, Gracien E, Galle PR, Heike M. Randomised phase II evaluation of irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (ILF) vs 5-fluorouracil, leucovorin, and etoposide (ELF) in untreated metastatic gastric cancer. *British Journal of Cancer* 2005; 92: 2122 – 2128.

Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, Wenzl M, Goker E, Cisar L, Wang K, Bugat R. 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. *Annals of Oncology* 2008; 19 (8): 1450-1457.

Moehler M, Kanzler S, Geissler M, Raedle J, Ebert MP, Daum S, Flieger D, Seufferlein T, Galle PR, Hoehler T, and for the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, Germany. A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Annals of Oncology* 2009; Advance Access published doi:10.1093/annonc/mdp269.

**Tabelle 11: Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zum Vergleich Irinotecan-haltiger Kombinationen versus Kombinationstherapien ohne Irinotecan**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Patienten-merkmale	Intervention: Irinotecan-haltige Kombination	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Methodische Qualität	Bemerkungen
<p><b>Moehler 2005</b></p> <p>British Journal of Cancer</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• multi-zentrische RCT</li> <li>• 2-armig</li> <li>• N = 120</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adeno-ca. des Magens oder ÖGU</li> <li>• Alter 18 - 75 J. (median 61/63)</li> <li>• KPS <math>\geq</math> 60 % (Median 90/85 %)</li> <li>• Beteiligung von 2 oder mehr Organen: 77 % in beiden Gruppen</li> </ul>	<p><b>ILF:</b></p> <p>Irinotecan 80 mg/m<sup>2</sup> iv, Folinsäure 500 mg/m<sup>2</sup> i.v., 5-FU 2000 mg/m<sup>2</sup> über 24h iv wöchentlich für 6 Wochen, Wiederholung Tag 50</p>	<p><b>ELF:</b></p> <p>Etoposid 120 mg/m<sup>2</sup>, LV 300 mg/m<sup>2</sup> und 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> bolus an den Tagen 1 - 3, Wiederholung Tag 22</p>	<p>9.4 und 5.8 Monate in ILF und ELF-Armen</p>	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <p>ORR (Recist) nach 14 Wo Therapie</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <p>ORR (beste Ansprechrate) PFS, Tumorkontrolle, Zeit bis zum Therapieversagen, OS</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisation adäquat: ja</li> <li>(keine Angaben zur Generierung der Randomisationslisten)</li> <li>• Gruppen vergleichbar: ja</li> <li>• Beschreibung von dropouts: ja</li> <li>• ITT-Analyse: ja</li> </ul> <p><b>Gesamturteil:</b> <b>Adäquat</b></p>	<p>Referenztherapie entspricht nicht dem üblichen Standard, hat aber in einer randomisierten Phase III-Studie diesem Standard vergleichbare Ergebnisse erzielt (Vanhoefler, JCO 2000)</p>
<p><b>Dank 2008</b></p> <p>Annals of Oncology</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• multi-zentrische RCT</li> <li>• 2-armig</li> <li>• N = 333</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adeno-ca des Magens oder ÖGU</li> <li>• Messbare Erkrankung</li> <li>• Alter 18 - 75 J. (Median 58/59 J.)</li> <li>• KPS &gt; 70 %</li> <li>• 318 von 333 Pat. metastatisch</li> </ul>	<p><b>IF:</b></p> <p>Irinotecan 80 mg/m<sup>2</sup> iv, Folinsäure 500 mg/m<sup>2</sup> iv, 5-FU 2000 mg/m<sup>2</sup> über 22 h iv wöchentlich für 6 Wochen, Wiederholung Tag 50</p>	<p><b>CF:</b></p> <p>Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> iv d 1, 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/Tag als 24-h-Infusion d 1 - 5, Wiederholung Tag 29</p>	<p>Cut-off PFS nach 263 Ereignissen</p>	<p><b>Primärer Endpunkt:</b> PFS</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <p>Response Rates, Dauer des Ansprechens Zeit bis zum Therapieversagen OS, Lebensqualität</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisation: Generierung der Sequenz: biased coin, keine Angaben zur Zuweisung</li> <li>• Gruppen vergleichbar: ja</li> <li>• Beschreibung von dropouts: ja</li> <li>• ITT-Analyse: ja</li> </ul> <p><b>Gesamturteil:</b> <b>Adäquat</b></p>	<p>Behandlungsdauer bis Progression, inakzeptabler Toxizität oder Zurücknahme des Einverständnisses</p>

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention: Irinotecan-haltige Kombination	Vergleichs-Intervention	Nachverfolgung	Outcomes	Methodische Qualität	Bemerkungen
<b>Moehler 2009</b>  Annals of Oncology	<ul style="list-style-type: none"> <li>• multi-zentrische RCT</li> <li>• 2-armig</li> <li>• N = 118</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adeno-ca. des Magens oder ÖGU</li> <li>• Alter 18 - 75 J. (Median 61/64 J.)</li> <li>• KPS <math>\geq</math> 60 % (median 90 %)</li> <li>• Beteiligung von 2 oder mehr Organen: in beiden Gruppen 79/80 %</li> </ul>	<b>XI:</b> Capecitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> p.os d 1 - 14; Irinotecan 250 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 Wiederholung alle 22 Tage	<b>XP:</b> Capecitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> p.os d 1 - 14; Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 Wiederholung alle 22 Tage	5.5 und 6.1 Monate in XI- und XP-Armen	<b>Primärer Endpunkt:</b> ORR (Recist)  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> PFS 12-Monats-Überlebensrate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisation adäquat: ja</li> <li>• Gruppen vergleichbar: ja</li> <li>• Beschreibung von dropouts: ja</li> <li>• ITT-Analyse: nein</li> </ul> <b>Gesamturteil:</b> <b>Teilweise adäquat</b>	Therapiedauer bis PD, inakzeptabler Toxizität, Beginn einer anderen Therapielinie  Alle Wirksamkeitsangaben (einschließlich OS) wurden auf Patienten mit mind. einer Untersuchung beschränkt.



**Tabelle 12: Ergebnisse aktueller Studien zum Vergleich Irinotecan-haltiger Kombinationen versus Kombinationstherapien ohne Irinotecan**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Irinotecan-haltige Kombination	OS (Mo- nate, 95 % KI)	RR WHO (%, 95 % KI)	PFS (Mo- nate) 95 % KI)	Toxizität (Grad III/IV, in % der Patienten) therapieassoziierte Todesfälle (in % der Patienten) Zurücknahme des Einverständnisses (in % der Patienten)		Lebensqualität/ Symptomkontrolle	Bemerkungen  Oxford Center Level of Evidence (LOE)
	Kombinations- therapie <i>ohne</i> Iri- notecan							
Moehler 2005  British Journal of Cancer	IF  (n = 56)	10.8  (9.0 - 13.2)	42.8 %  (30 - 55.6)	4.5  (3.4 - 5.8)	Neutropenie 9 % Febrile Neutropenie 2 % (ohne dokumentierte Infektion) Neutropenie mit Infektion 4 % Anämie 7 % Übelkeit 16 % Diarrhoe 18 % Übelkeit 16% Erbrechen 7 % Alopezie 5 % 1 therapieassozierter Todesfall Zurücknahme Einverständnis: 8.9 %		Keine Angaben zur Lebens- qualität	LOE 1b- wegen gro- ßer Konfidenzinter- valle
	ELF  (n = 58)	8.3  (6.6 - 11.4)  HR 0.80  (0.54 - 1.2)  für IF	24.1 %  (13.1 - 35.1)	2.3  (2.0 - 4.7)  HR 0.91  (0.62 - 1.33)  für IF	Neutropenie 57 % Febrile Neutropenie 3 % (ohne dokumentierte Infektion) Neutropenie mit Infektion 3 % Anämie 9 % Thrombopenie 5 % Übelkeit 7% Diarrhoe 0 % Erbrechen 5 % Anorexie 7 % Alopezie 28 % Infektionen ohne Neutropenie 7 % 1 therapieassozierter Todesfall Zurücknahme Einverständnis: 5.2 %		Keine Angaben zur Lebens- qualität	

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Irinotecan-haltige Kombination	OS (Mo- nate, 95 % KI)	RR WHO (%, 95 % KI)	PFS (Mo- nate) 95 % KI)	Toxizität (Grad III/IV, in % der Patienten) therapieassoziierte Todesfälle (in % der Patienten) Zurücknahme des Einverständnisses (in % der Patienten)	Lebensqualität/ Symptomkontrolle	Bemerkungen  Oxford Center Level of Evidence (LOE)														
	Kombinations- therapie <i>ohne</i> Iri- notecan																				
Dank 2008  Annals of Oncology	IF  (n = 172)	9.0 (8.3 - 10.2)	31.8 % (24.8 - 38.8)	5.0 (3.8 - 5.8)	<p>Angabe nur der stärksten Toxizität/Patient (CAVE: Entspricht nicht der Gesamtzahl der aufgetretenen Toxizitäten!)</p> <table border="0"> <tr> <td>Leuko-/Neutropenie</td> <td>16.3/24.8 %</td> </tr> <tr> <td>Febrile Neutropenie</td> <td>0 %</td> </tr> <tr> <td>Anämie</td> <td>6.7 %</td> </tr> <tr> <td>Diarrhoe</td> <td>21.6 %</td> </tr> <tr> <td>Erbrechen</td> <td>6.6 %</td> </tr> <tr> <td>AP-Erhöhung</td> <td>5.2 %</td> </tr> <tr> <td>Asthenie</td> <td>7.2 %</td> </tr> </table> <p>1 therapieassoziierter Todesfall Zurücknahme Einverständnis: Keine Angabe</p>	Leuko-/Neutropenie	16.3/24.8 %	Febrile Neutropenie	0 %	Anämie	6.7 %	Diarrhoe	21.6 %	Erbrechen	6.6 %	AP-Erhöhung	5.2 %	Asthenie	7.2 %	<p>Zeit zur 5 %-Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (QLQ-C30): 4.9 Monate (95 % KI 3.7 - 7.0)</p> <p>Mediane Zeit zur 5 %-Verschlechterung des EQ-5D 5.6 Monate (95 % KI 4.1 - 9.3)</p> <p>Zeit zur definitiven Verschlechterung des Karnofsky-Performance-Status, Appetit und Gewichtsverlust zeigen statistisch nichtsignifikante Vorteile für IF</p> <p>„Physical functioning“ signifikant besser für Irinotecan (p = &lt;0.001), Nausea/Vomiting besser ebenso für Irinotecan (mean score 13.62 versus 20.82, p = 0.026) nichtsignifikante Trends zu besseren Werten für Irinotecan wurden für social functioning, Schmerzen, globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität zu Gunsten für Irinotecan beobachtet.</p> <p>(Curran, QuOL-Research 2009)</p>	<p>Responserate QLQ-C30: 86.5 % (in CF-Arm 10 - 20 % geringer), Responserate EQ-5D 57.6 %</p> <p>LOE 1b</p>
Leuko-/Neutropenie	16.3/24.8 %																				
Febrile Neutropenie	0 %																				
Anämie	6.7 %																				
Diarrhoe	21.6 %																				
Erbrechen	6.6 %																				
AP-Erhöhung	5.2 %																				
Asthenie	7.2 %																				

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Irinotecan-haltige Kombination	OS (Mo- nate, 95 % KI)	RR WHO (%, 95 % KI)	PFS (Mo- nate) 95 % KI)	Toxizität (Grad III/IV, in % der Patienten) therapieassoziierte Todesfälle (in % der Patienten) Zurücknahme des Einverständnisses (in % der Patienten)		Lebensqualität/ Symptomkontrolle	Bemerkungen  Oxford Center Level of Evidence (LOE)
	Kombinations- therapie <i>ohne</i> Iri- notecan							
	CF (n = 163)	8.7 (7.8 - 9.8),  HR 0.92 (0.73 - 1.17) für IF	25.8 % (14.9 - 34.7)	4.2 (3.7 - 5.5)  HR 0.81 (0.64 - 1.03) für IF	Leuko/Neutropenie 24.5/51.6 % Febrile Neutropenie 10.2 % Anämie 17.2 % Thrombopenie 11.7 % AP Erhöhung 6.5 % Asthenie 6.6 %		Zeit zur 5 %-Verschlech- terung des globalen Gesund- heitsstatus (QLQ-C30): 5.9 Monate (95 % KI 4.8 - 7.7)  Mediane Zeit zur 5 %-Ver- schlechterung des EQ-5D 4.1 Monate (95 % KI 2.5 - 5.8)	
Moehler 2009 Annals of Oncology	XI (n = 53)	10.2 (8.3 - 15.4)	37.7 % (24.7 - 51.7)	4.2 (2.8 - 5.9)	Leukopenie 17.5 % Neutropenie 28.1 % Febrile Neutropenie 5.3 % Thrombopenie 1.8 % Anämie 5.3 % Übelkeit 12.3 % Erbrechen: 1.8 % Diarrhoe 22.8 % Alopezie 5.3 % Infektionen 5.3 % Thrombembolische Kompl.: 12.3 % Fatigue: 1.8 % Anorexie 8.8 %		Keine therapieassoziierten Todesfälle Zurücknahme Einverständnis 8.8 %	LOE 1b- wegen gro- ßen Konfidenz- intervallen

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Irinotecan-haltige Kombination	OS (Mo- nate, 95 % KI)	RR WHO (%, 95 % KI)	PFS (Mo- nate) 95 % KI)	Toxizität (Grad III/IV, in % der Patienten) therapieassoziierte Todesfälle (in % der Patienten) Zurücknahme des Einverständnisses (in % der Patienten)		Lebensqualität/ Symptomkontrolle	Bemerkungen  Oxford Center Level of Evidence (LOE)
	Kombinations- therapie <i>ohne</i> Iri- notecan							
	XP (n = 50)	7.9 (6.4 - 10.8)  HR 0.77 (0.51- 1.17) für XI	42 % (28.3 - 55.7)	4.8 (3.7 - 5.4)	Leukopenie Neutropenie Febrile Neutropenie Thrombopenie Anämie Übelkeit Erbrechen: Diarrhoe Thrombembolische Kompl.: Fatigue Anorexie Infektionen	23.6 % 23.6 % 7.3 % 18.2 % 14.5 % 23.6 % 16.4% 7.3 % 7.3 % 10.9 % 5.5 %		
					2 therapieassoziierte Todesfälle Zurücknahme Einverständnis	5.5 %		

#### **4.2.1.2.6 Etoposid-haltige Kombinationstherapien**

##### **ELF (Etoposid/Leukovorin/5-FU)**

In einer 2000 publizierten, methodisch adäquaten randomisierten Phase III-Studie der EORTC, in die insgesamt 399 Patienten (Vanhoef 2000) eingeschlossen worden sind, wurde ELF mit FAMTX (5-FU, Adriamycin, Methotrexat) und FUP verglichen. Dabei hat das ELF-Regime als ambulant durchführbare Therapie eine den anderen beiden Gruppen vergleichbare Wirkung bei jedoch günstigerer Toxizität gezeigt. Von den aktuellen randomisierten Studien, die im Zeitrahmen dieser Recherche identifiziert wurden, wurde ELF lediglich in einer randomisierten Phase II-Studie eingesetzt (Moehler 2005). Die Ergebnisse dieser Studie sind bei den Irinotecan-haltigen Therapieregime aufgeführt.

#### **4.2.1.3 Stellenwert der palliativen Chemotherapie in der Erstliniensituation bei älteren Patienten (> 65 J)**

Einleitung: Das mittlere Erkrankungsalter für das Magenkarzinom in Deutschland lag 2003 - 2004 bei 70 Jahren für Männer und bei 75 Jahren für Frauen (Robert-Koch Institut 2008). Im Gegensatz dazu liegt das mediane Alter der in die meisten klinischen Studien eingeschlossenen Patienten zwischen 55 und 65 Jahren. Nur solche älteren Patienten, welche einen ausreichenden Performance-Status und keine signifikanten Komorbiditäten haben, erfüllen die Einschlusskriterien für entsprechende Studien. Ob diese speziell ausgewählten Patienten für die allgemeine Population älterer Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom repräsentativ sind, erscheint fraglich. Andere Daten als die aus den aufgeführten Studien bzw. retrospektiven Analysen (z. B. Registerdaten) liegen zum Magenkarzinom jedoch nicht vor.

##### **4.2.1.3.1 Beurteilung der Monotherapie bei älteren Patienten**

Hintergrund: Unter Punkt 4.2.1.1. wurde eine Studie zum Vergleich Mono- versus Kombinationstherapie diskutiert (Tebbutt 2002), die speziell auch für die Population der älteren Patienten relevant ist: Auch wenn ein Alter > 65 Jahre bei den Einschlusskriterien dieser Studie nicht speziell aufgeführt wurde, lag das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten bei 72 Jahren (range 52 - 84) und damit bis zu 15 Jahre höher als in anderen aktuellen randomisierten Studien. Eine weitere Studie zur Monotherapie mit S-1 versus Capecitabine (Lee 2008), auf die im Folgenden weiter eingegangen werden soll, wurde in der aktuellen Literaturrecherche identifiziert.

Methodische Diskussion: Abgesehen davon, dass die Zahl der Patienten, die in die Analyse des Überlebens einbezogen worden ist, nicht angegeben ist und somit nicht sicher beurteilt werden kann, ob es sich um eine ITT-Analyse handelt, sprechen die vorliegenden Informationen gegen relevante methodische Mängel. Dabei muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass es sich um eine randomisierte Phase II-Studie handelt, die es nicht ermöglicht, definitive Schlussfolgerungen zu ziehen. Ebenso wurden in dieser Studie nicht sämtliche, für die vorliegende Analyse als relevant erachtete Endpunkte analysiert: Die Lebensqualität wurde gemessen, aber die Ergebnisse wurden in der vorliegenden Publikation nicht beschrieben (sollen separat publiziert werden).

Inhaltliche Diskussion: Erwähnt werden in diesem Zusammenhang muss zunächst die Tatsache, dass diese Studie in Korea durchgeführt wurde. Das in dieser Studie eingesetzte S-1 muss bei europäischen Patienten aufgrund von Unterschieden in der Pharmakokinetik in einer anderen Dosis eingesetzt werden (Ajani 2005). Ob in dieser unterschiedlichen Dosierung die Wirkung vergleichbar ist, bleibt unklar. Die genannten Ergebnisse für die Therapie mit S-1 sind somit auf europäische Patienten nicht übertragbar. Im Gegensatz kann die Therapie mit Capecitabine in der genannten Dosierung auch bei europäischen Patienten eingesetzt werden. Diese Studie bestätigt die grundsätzliche Durchführbarkeit einer Therapie mit oralen Fluoropyrimidinen bei älteren Patienten. Die dabei für die Monotherapie erzielten Ergebnisse für das mediane Überleben entsprechen in etwa denen aktueller Studien (Koizumi 2008: 11 Monate; Lutz 2007: 7.1 und 8.9 Monate) für die Fluoropyrimidin-Monotherapie.

#### **4.2.1.3.2 Vergleich der Mono- und Kombinationstherapie bei älteren Patienten**

Methodische Diskussion: Prospektive, randomisierte Studien, in der entweder eine Mono- mit einer Kombinationstherapie oder unterschiedliche Kombinationstherapien bei Patienten > 65 Jahre miteinander verglichen worden sind, wurden im Zeitraum der für diesen Bericht durchgeführten Recherche nicht identifiziert und sind auch in der für den systematischen Review (Wagner 2005) durchgeführten Recherche nicht identifiziert worden. Aus diesem Grund erfolgte für diesen Bericht zusätzliche eine Suche nach einarmigen Phase II-Studien, deren Ergebnisse in den Evidenztabelle aufgeführt sind (siehe Tabelle 15). Aufgrund des Fehlens prospektiver randomisierter Phase III-Studien zur Kombinationschemotherapie, die speziell in der Gruppe der älteren Patienten durchgeführt wurden, sollen in dieser Diskussion zwei retrospektive Subgruppenanalysen erwähnt werden, die speziell die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombinationschemotherapie bei älteren Patienten untersuchen:

Von Trumper (Trumper 2006) wurde eine retrospektive, nicht geplante Analyse der Subgruppe älterer Patienten ( $n = 257 > 70$  Jahre), welche in 3 aufeinanderfolgende Studien eingeschlossen wurden, publiziert. Dabei erfolgte die Behandlung entweder mit ECF, MCF (5-FU Dauerinfusion, Mitomycin-C und Cisplatin) oder FAMTX (Methotrexat, 5-FU, Doxorubicin). Die Ergebnisse dieser Analyse konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Toxizitäten insgesamt oder der schweren Toxizitäten nachweisen. Eine Cisplatin-basierte Chemotherapie wurde bei 49 % der Patienten  $\geq 70$  Jahre – im Vergleich zu 37 % der Patienten unter 70 Jahre – vorzeitig abgebrochen ( $p = 0.06$ ). Entsprechend war die Dosisintensität des Cisplatin mit 79.4 versus 87.3 % der geplanten Dosierung bei älteren Patienten signifikant geringer ( $p < 0.0001$ ).

Weiterhin erwähnenswert ist die ungeplante Subgruppenanalyse der älteren Patienten in der von Al-Batran 2008 publizierten Studie, in der ein Cisplatin-haltiges mit einem Oxaliplatin-haltigen Regime verglichen wird. Darin konnte bei Patienten > 65 Jahre ( $n = 94$ ) eine signifikante Überlegenheit der Therapie mit FLO im Vergleich zu FLP in Bezug auf progressionsfreies Überleben (6.0 versus 3.1 Monate,  $p = 0.29$ ) und Gesamtüberleben (13.9 versus 7.2 Monate) nachgewiesen werden. Wahrscheinliche Ursache dafür ist ein späterer Therapieabbruch (nach im Median 1.7 versus 3.3 Monaten) der mit Oxaliplatin - im Vergleich zu Cisplatin - behandelten Patienten.

Grundsätzlich sprechen diese Daten für die Durchführbarkeit der Kombinationstherapie bei älteren Patienten mit gutem Performance-Status und adäquater Organfunktion. Auch wenn in oben genannter Analyse (Trumper 2006) kein signifikanter Unterschied in der Toxizität zwischen Patienten unter 70 Jahren und solchen, die 70 Jahre und älter sind, nachgewiesen werden konnte, muss die Frage der Verträglichkeit eines jeweiligen Therapieregimes bei älteren Patienten für jedes Regime neu überprüft werden: In der von Van Cutsem et al. (2006) publizierte Phase III-Studie wurde für die Therapie mit DCF eine Rate therapieassoziierter Grad-III-/Grad-IV-Infektionen von 20 versus 9 % für DCF und Cisplatin/5-FU bei Patienten > 65 Jahre beobachtet. Infektionen waren die häufigste Ursache therapieassoziierter Todesfälle. Das mediane Alter der Patienten in dieser Studie lag mit 55 Jahren weit unter dem Altersdurchschnitt der Patienten mit dieser Erkrankung und deutlich unter dem Altersdurchschnitt anderer Studien. Absolut gesehen wurden nur 54 Patienten im Rahmen dieser Studie mit DCF behandelt, sodass insgesamt die Verträglichkeit von DCF bei älteren Patienten anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilt werden kann.

Zusammenfassend wurden in der aktuell durchgeführten Recherche lediglich eine prospektive randomisierte Phase II-Studie (Lee 2008) sowie 2 geeignete, einarmige Phase II-Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der palliativen Chemotherapie des Magenkarzinoms bei älteren Patienten identifiziert. Eine zusätzliche relevante Studie wurde bereits 2002 publiziert (Tebbutt 2002). Insgesamt muss die Datenlage aus speziell in der Patientengruppe der älteren Patienten durchgeführten, prospektiven Studien als völlig unzureichend bezeichnet werden. Die vorliegenden Daten sprechen grundsätzlich für die Durchführbarkeit der palliativen Chemotherapie auch bei älteren Patienten. Allerdings muss diese Frage für jedes Therapieregime neu überprüft werden. Für das DCF-Regime ergeben sich Hinweise für eine vermehrte Toxizität bei älteren Patienten (Van Cutsem 2006). Ausserdem spricht eine ungeplante, retrospektive Analyse für die bessere Verträglichkeit des Oxaliplatin im Vergleich zum Cisplatin (Al Batran 2008). Die Frage der Überlegenheit der Mono- gegenüber der Kombinationstherapie wurde bei älteren Patienten nicht speziell überprüft.

#### **Referenzen zu Tabellen 13 bis 15:**

Lee JL, Kang YK, Kang HJ, Lee KH, Zang DY, Ryoo BY, Kim JG, Park SR, Kang WK, Shin DB, Ryu MH, Chang HM, Kim TW, Baek JH, Min YJ. A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. *Br J Cancer*. 2008 Aug; 99(4):584-90.

Santini D, Graziano F, Catalano V, Di Seri M, Testa E, Baldelli AM, Giordani P, La Cesa A, Spalletta B, Vincenzi B, Russo A, Caraglia M, Virzi V, Cascinu S, and Tonini G. Weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil and folinic acid (OXALF) as first-line chemotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer: results of a phase II trial. *BMC Cancer* 2006; 6:125.

Liu ZF, Guo QS, Zhang XQ, Yang XG, Guan F, Fu Z, and Wang MY. Biweekly oxaliplatin in combination with continuous infusional 5-fluorouracil and leucovorin (modified FOLFOX-4 regimen) as first-line chemotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer. *American Journal of Clinical Oncology* 2008; 31: (3):259-263.

**Tabelle 13: Studienbeschreibung: Randomisierte Studie zu unterschiedlichen Monotherapien bei älteren Patienten**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patienten- zahl	Patienten- merkmale	Intervention: Capecitabine	Vergleichs- Intervention: S-1	Nach- Verfolgung	Outcomes	Methodische Qualität	Bemerkungen
<b>Lee 2008</b>  British Journal of Cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• multi-zentrische RCT</li> <li>• 2 Arme</li> <li>• n = 96</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adeno-Ca des <b>Magens und ÖGÜ</b></li> <li>• Medianes Alter 71 J</li> <li>• PS 0 - 1/2: median 93/7 %</li> <li>• Pat. metastasiert: unklar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capecitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> alle d 1 - 15 alle 3 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S-1 40 – 60 mg/m<sup>2</sup> (in Abhängigkeit von der Körperoberfläche) 2 x/Tag an Tag 1 - 28 alle 6 Wochen</li> </ul>	21.9 Monate	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechrage</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <p>TTP, TTF, OS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stratifikation nach: Alter (<math>\leq 75</math> vs. <math>&gt; 75</math>), Performance-Status, (0 - 1 vs. 2) und vorherige Gastrektomie (ja versus nein)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisation adäquat: ja</li> <li>• Gruppen vergleichbar: ja</li> <li>• Beschreibung von dropouts: ja</li> <li>• ITT-Analyse: ja</li> </ul> <p><b>Gesamturteil:</b> <b>Adäquat</b></p>	



**Tabelle 14: Ergebnisse: Randomisierte Studie zu unterschiedlichen Monotherapien bei älteren Patienten**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Capecitabine	OS (Mo- nate, 95 % KI)	RR (%, 95 % KI)	PFS (Mo- nate) 95 % KI)	Toxizität (Grad III/IV, in % der Patienten) therapieassoziierte Todesfälle (in % der Patienten) Zurücknahme des Einverständnisses (in % der Patienten)		Lebensqualität/ Symptomkontrolle	Bemerkungen  Oxford Center Level of Evidence (LOE)
	S-1							
Lee 2008  British Journal of Cancer	Capecitabine  (n = 46)	9.5  (7.8 - 11.3)	26.1 %  (13.4 - 38.8)	TTP  4.7 (3.1 - 6.4)	Anämie 11.4 % Granulozytopenie 6.8 % Asthenie 9.1 % Anorexie 6.8 % Bauchschmerzen 2.3 % Hand-Fuß-Syndrom 6.8 %  therapieassoziierter Todesfall: keiner Zurücknahme Einverständnis: 22.7 %		Keine Angaben zur Lebens- qualität in der vorliegenden Publikation  (separate Publikation ge- plant)	LOE 1b- wegen gro- ßer Konfidenzinter- valle
	S-1  (n = 45)	8.1  (4.9. - 11.4)  HR 0.90  (0.54 - 1.2)  für Ca- pecita- bine	28.9 %  (15.6 - 42.1)	4.2  (1.5 - 6.9)  HR 1.00  (0.6 - 1.6)	Anämie 14.3 % Granulozytopenie 4.8 % Asthenie 7.1 % Anorexie 9.5 % Bauchschmerzen 9.5 % Hand-Fuß-Syndrom 0 %  therapieassoziierter Todesfall: keiner Zurücknahme Einverständnis: 13.3 %		Keine Angaben zur Lebens- qualität in der vorliegenden Publikation  (separate Publikation ge- plant)	

**Tabelle 15: Studienbeschreibung und Ergebnisse: Aktuelle Studien zur Chemotherapie bei älteren Patienten in der Zweitliniensituation (einarmige Phase II-Studien).**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patienten- zahl	Patienten- merkmale	Intervention	Nach- Verfolgung (Monate, 95 % KI)	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95 % KI)	PFS (Monate, 95 % KI)	Lebens- qualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evi- dence (LOE)
<b>Santini 2006</b>  BMC Cancer	Phase II N = 42	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fortgeschrittenes Magen-Ca.</li> <li>- 70 - 81 Jahre (Median 73)</li> <li>- ECOG 0: 42 %</li> <li>- ECOG 1: 57 %</li> <li>- 24 % lokal fortgeschritten</li> <li>- 76 % metastasierte Erkrankung</li> </ul> Zahl der Zyklen: median 12 (3 - 24)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Oxaliplatin 40 mg/m<sup>2</sup> iv d 1, Folinsäure 250 mg/m<sup>2</sup> iv, 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich an Tag 1</li> </ul>	14 Monate	9.0 (6.18 - 11.82)	45.2 % (30 – 56 %), davon 2 CR (4.7 %), 17 PR (40.5 %), 13 SD (31.0 %)	TTP: 5.0 (3.75 - 6.25)	Keine Angaben	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenie: 4.8 %</li> <li>• Mucositis 2.4 %</li> <li>• Neurotoxizität 2.4 %</li> <li>• Diarrhoe 4.8 %</li> <li>• Asthenie 7.1 % (alle Grad III)</li> </ul>	<b>LOE 4</b>
<b>Liu 2008</b>  Am. Journal of Clinical Oncology	Phase II N = 44	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fortgeschrittenes Adeno-Ca des Magens</li> <li>- 65-83 Jahre (median 69)</li> <li>- ECOG 0-1: 36 Pat.</li> <li>- ECOG 2: 8 Pat.</li> <li>- 15 lokal fortgeschritten/29 metastasierte Erkrankung</li> </ul> Zahl der Zyklen: median 7 (1 - 10)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> iv d 1, Folinsäure 200 mg/m<sup>2</sup> iv, 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 + 2 alle 14 Tage</li> </ul>	14 Monate	10 (7.7 - 12.3)	52.5 %, davon 45 % PR, 7.5 % CR	TTP: 6.5 (4.7 - 8.3)	Keine Angaben	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenie: 6.8 %</li> <li>• Leukopenie 6.8 %</li> <li>• Diarrhoe 6.8 %</li> <li>• Mucositis 2.4 %</li> <li>• Neurotoxizität 2.4 %</li> <li>• Diarrhoe 4.8 %</li> <li>• Asthenie 7.1 % (alle Grad III)</li> </ul>	<b>LOE 4</b>



#### 4.2.2 Stellenwert der palliativen Chemotherapie in der Zweitliniensituation (Mono- und Kombinationstherapie)

Hintergrund: Bei nahezu allen Patienten, die wegen eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms mit einer palliativen Chemotherapie behandelt werden, tritt im Verlauf der Erkrankung eine Tumorprogression auf. In dieser Situation stellt sich die Frage nach dem Stellenwert der Second-line-Therapie.

Methodische Beurteilung: Im Gegensatz zur First-line-Chemotherapie, welche in zahlreichen großen, randomisierten Phase III-Studien überprüft wurde, ist zur Frage der Second-line-Chemotherapie nur eine einzige prospektive randomisierte Studie durchgeführt worden. Diese Studie, in der eine Monotherapie mit Irinotecan mit „best supportive care (BSC)“ verglichen wurde, und in welche 60 Patienten/Arm eingeschlossen werden sollten, ist nach Einschluss von insgesamt 40 Patienten über einen Zeitraum von 4 Jahren wegen mangelnder Patientenrekrutierung vorzeitig abgebrochen worden. Ihre Ergebnisse liegen gegenwärtig nur als Abstract vor (Thuss-Patience 2009). Das Ergebnis zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied im medianen Überleben von 123 versus 73 Tagen (HR 0.48; 95 % KI 0.25 - 0.92) für die mit Chemotherapie versus BSC behandelten Patienten (LOE 1b wegen breiter Konfidenzintervalle). Weiterhin wurden in der vorliegenden Recherche im Zeitraum von Januar 2004 - März 2009 26 prospektive, einarmige Phase II-Studien mit einer Studiengröße von 28 - 58 Patienten identifiziert, in die 1081 Patienten einbezogen wurden (LOE IV). Diese sind in den Evidenztabelle detailliert dargestellt. Zusätzlich werden vier retrospektive Analysen (Jo 2007; Ji 2009; Sym 2008; Ji 2009) in den Tabellen aufgeführt, in welche Daten von 1072 Patienten eingeflossen sind. Eine weitere, retrospektive Analyse (Catalano 2008: n = 175) und ein narrativer Review (Wesolowski 2009) werden ebenso im Folgenden detailliert dargestellt und diskutiert.

Inhaltliche Diskussion: Das Ergebnis der einzigen, randomisierten Studie zur second-line-Therapie wurde bereits oben dargestellt. Die medianen Überlebenszeiten der prospektiven Phase II-Studien lagen bei 4.7 - 13.4 Monaten, die gepoolte mediane Überlebenszeit lag bei 7.1 Monaten. Die mittlere Responserate betrug 18.4 % (95 % KI 16.0 – 20.9 %). Diese Daten entsprechen denen der genannten retrospektiven Analysen: Die medianen Überlebenszeiten in diesen Arbeiten lagen zwischen 6.2 und 8.0 Monaten, die gepoolte mediane Überlebenszeit lag bei 6.8 Monaten, die mittlere Responserate betrug 15.8% (95 % KI 13.4 – 18.3%). Relevante Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Mono- und Kombinationstherapie in Bezug auf Wirkung oder Toxizität lassen sich dabei nicht nachweisen.

Wegen Ihrer Grösse ist die Analyse von Ji et al. besonders erwähnenswert: Diese Autoren haben retrospektiv in Korea die Daten von insgesamt 1455 Patienten eines Tumorregisters im Hinblick auf die Ergebnisse der Second-line-Therapie ausgewertet. Dabei lag die Entscheidung für den Einsatz einer Second-line-Therapie beim jeweiligen behandelnden Arzt. Bei 725 Patienten wurde eine Second-line-Chemotherapie durchgeführt. Bei 81 % dieser Patienten lag der Performance-Status bei 0 - 1. Das mediane Alter war 56 Jahre. Es wurden 7 (1 %) komplette und 108 (15 %) partielle Remissionen, entsprechend einer Rate des objektiven Tumorsprechens von 16 % (95 % KI 13 – 19 %) beobachtet. Das mediane progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben, berechnet vom Beginn der Second-line-Therapie, lag bei 2.9 (95 % KI 2.6 - 3.3) und 6.7 Monaten (95 % KI 5.8 - 7.5).

Entsprechend der Ergebnisse einer multivariaten Analyse waren sowohl ein schlechter Performance-Status (2 versus 0 - 1) (HR 0.66; 95 % KI 0.52 - 0.83) als auch ein niedriger Hämoglobin-Wert vor Beginn der Second-line-Therapie unabhängige negative prognostische Faktoren für das Überleben (HR 0.66; 95 % KI 0.52 - 0.83). Aus diesem Grund wird von den Autoren die Schlussfolgerung gezogen, dass diese beiden Parameter benutzt werden könnten, um diejenigen Patienten zu identifizieren, welche am wahrscheinlichsten von der Second-line-Therapie profitieren.

Die Frage, welche Patienten am wahrscheinlichsten von einer Second-line-Therapie profitieren, war Gegenstand einer weiteren retrospektiven, multivariaten Analyse (Catalano 2008), in die individuelle Patientendaten von 175 Patienten, welche mit unterschiedlichen Chemotherapie-Regimen behandelt worden sind, einbezogen worden sind. Dabei wurden ein PS von 2, ein Hämoglobin  $\leq 11.5$  g/L, CEA  $> 50$  ng/ml, 3 - 4 Metastasenlokalisationen und eine TTP unter der First-line-Chemotherapie von  $\leq 6$  Monaten in der multivariaten Analyse als unabhängige, negative prognostische Faktoren identifiziert. Patienten mit keinem, 1 - 2 und 3 - 5 dieser negativen prognostischen Faktoren hatten ein medianes Überleben von Beginn der Second-line-Therapie von 12.7, 7.1 und 3.3 Monaten. Die entsprechenden 1-Jahres-Überlebensraten lagen bei 59.5 % (95 % KI 39.0 - 79.9); 21.1 % (95 % KI 12.7 - 29.5) und 4.6 % (95 % KI 0 - 10.8).

Die Bedeutung des PS (0 - 1 versus 2) als prognostischer Faktor sowohl für die Zeit zur Tumorprogression, als auch das Überleben ( $p = 0.002$ ) wurde in der Studie von Jo (Jo 2007) bestätigt. Im Gegensatz dazu konnten weder das Alter, die histologische Differenzierung, das Krankheitsstadium noch die Zeit zur Progression unter der vorherigen Chemotherapie in der multivariaten Analyse als signifikante prognostische Faktoren bestätigt werden.

In oben genanntem Review (Weslowski 2009) wurden insgesamt 39 Phase II-Studien aufgeführt, die in einem Zeitraum von 1990 - 2008 publiziert worden sind. Eine statistische Zusammenfassung oder Analyse prognostischer Faktoren wurde nicht durchgeführt. Trotzdem folgern die Autoren, dass „Patienten mit schlechtem Ansprechen auf die First-line-Therapie, schlechtem Performance-Status und hoher Tumorlast eine geringe Wahrscheinlichkeit haben, auf die Second-line-Therapie anzusprechen.“ Dabei ist unklar, auf welcher Basis diese Schlussfolgerung gezogen wird. Interessanterweise wurde in der oben genannten Arbeit von Ji et al. *kein* Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf die First-line-Therapie und dem Ansprechen auf die Second-line-Therapie gezogen, d. h. auch Patienten mit schlechtem Ansprechen auf die First-line-Therapie haben eine Chance, auf die Second-line-Therapie anzusprechen.

Abgesehen von der o. g. einzigen randomisierten Studie (Thuss-Patience 2009) (LOE 1b- wegen breiter Konfidenzintervalle) sind sämtliche weitere Arbeiten zum Thema entweder einarmige Phase II-Studien oder retrospektive Analysen. Auch wenn damit auch das Evidenzniveau der meisten zu dieser Fragestellung verfügbaren Studien bei IV liegt, sind die publizierten Ergebnisse in ihrer Aussage konsistent.

Obwohl aus methodischer Sicht wegen der geringen Patientenzahlen weitere randomisierte Studien, welche die Second-line-Chemotherapie mit BSC vergleichen, zu fordern sind, zeigt die Tatsache, dass diese Studie wegen schlechter Rekrutierung

frühzeitig geschlossen werden musste, dass es zumindest in Deutschland nicht mehr möglich ist, Patienten nach Progression in der First-line-Therapie mit best supportive care in der Second-line-Therapie zu behandeln und relativiert somit die Forderung nach weiteren Studien.

Die Erfassung der Lebensqualität während der Second-line-Therapie erfolgte nur in einer einzigen Studie (Park 2006). Interessanterweise konnte – wie in der First-line-Therapie – eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (Park 2006), gemessen mit dem EORTC QLQ-C30, nach der Chemotherapie nachgewiesen werden. Zusätzlich wurde in einer weiteren kleinen Arbeit (n = 58) ein „clinical benefit“ (entsprechend Burris 1997) bei 22 % der mit Second-line-Chemotherapie behandelten Patienten nachgewiesen werden, der bei allen Patienten mit PR und 50 % der Patienten mit SD nachweisbar war.

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse sowohl einer einzigen randomisierten klinischen Studie (n = 40), mehrerer retrospektiver Analysen, sowie insgesamt 26 einarmiger Phase II-Studien für einen eindeutigen Nutzen der palliativen Zweitlinientherapie in Bezug auf Überleben und Lebensqualität. Hinweise auf eine vermehrte Toxizität ergeben sich nicht.

#### **Referenzen zu Tabellen 16 bis 23:**

Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Deist T et al. Irinotecan versus best supportive care (BSC) as second-line therapy in gastric cancer: A randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *J Clin Oncol* 2009; 27:15s (suppl; abstr 4540)

Chun H, Kim HK, Lee JS, Choi JY, Lee HG, Yoon SM, Choi IJ, Ryu KW, Kim YW, and Bae JM. Weekly irinotecan in patients with metastatic gastric cancer failing cisplatin-based chemotherapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2004; 34 (1):8-13.

Hironaka S, Zenda S, Boku N, Fukutomi A, Yoshino T, Onozawa Y. Weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006; 9 (1):14-8.

Jo JC, Lee JL, Ryu MH, Sym SJ, Lee SS, Chang HM, Kim TW, Lee JS, and Kang YK. Docetaxel monotherapy as a second-line treatment after failure of fluoropyrimidine and platinum in advanced gastric cancer: experience of 154 patients with prognostic factor analysis. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2007; 37 (12):936-941.

Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, Fujitake S, Koshikawa K, Kanyama Y, Matsui T, Kojima H, Takase T, Ohashi N, Fujiwara M, Sakamoto J, Akimasa N, and Chubu Clinical Cancer Group. A phase II study of weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced gastric Cancer (CCOG0302 study). *Anticancer Research* 2007; 27 (4C):2667-2671.

Lee JL, Ryu MH, Chang HM, Kim TW, Yook JH, Oh ST, Kim BS, Kim M, Chun YJ, Lee JS, and Kang YK. A phase II study of docetaxel as salvage chemotherapy in advanced gastric cancer after failure of fluoropyrimidine and platinum combination chemotherapy. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology* 2008; 61 (4):631-637.

Baek JH, Kim JG, Sohn SK, Kim DH, Lee KB, Song HS, Kwon KY, Do YR, Ryoo HM, Bae SH, Park KU, Kim MK, Lee KH, Hyun MS, Chung HY, and Biweekly WY. Irinotecan and cisplatin as second-line chemotherapy in pretreated patients with advanced gastric cancer: a multicenter phase II study. *Journal of Korean Medical Science* 2005; 20 (6):966-970.

Giuliani F, Molica S, Maiello E, Battaglia C, Gebbia V, Di Bisceglie M, Vinciarelli G, Gebbia N, Colucci G, Gruppo Oncologico dell' Italia Meridionale (prot. and 2106). Irinotecan (CPT-11) and mitomycin-C (MMC) as second-line therapy in advanced gastric cancer: a phase II study of the Gruppo Oncologico dell' Italia Meridionale (prot. 2106). *American Journal of Clinical Oncology* 2005; 28 (6):581-585.

Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, Chang HM, Kim TW, Lee SS, Lee JS, and Kang YK. Salvage chemotherapy with biweekly irinotecan, plus 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine, platinum, and taxane. *American Journal of Clinical Oncology* 2008; 31 (2):151-156.

Chang HM, Kim TW, Ryu BY, Choi SJ, Park YH, Lee JS, Kim WK, and Kang YK. Phase II study of paclitaxel and carboplatin in advanced gastric cancer previously treated with 5-fluorouracil and platinum. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 35: (5):251-255, 2005. J.

Arai W, Hosoya Y, Hyodo M, Haruta H, Kurashina K, Saito S, Hirashima Y, Yokoyama T, Zuiki T, Sakuma K, Yasuda Y, and Nagai H. Doxifluridine combined with weekly paclitaxel for second-line treatment in patients with gastric cancer resistant to TS-1. *International Journal of Clinical Oncology* 2007; 12 (2):146-149.

Yamaguchi K, Nakagawa S, Yabusaki H, and Nashimoto A. Combination chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and paclitaxel for pretreated patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Research* 2007; 27 (5B):3535-3539.

Takiuchi H, Goto M, Imamura H, Furukawa H, Imano M, Imamoto H, Kimura Y, Ishida H, Fujitani K, Narahara H, and Shimokawa T. Multi-center phase II study for combination therapy with paclitaxel/doxifluridine to treat advanced/recurrent gastric cancer showing resistance to S-1 (OGSG 0302). *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2008; 38 (3):176-181.

Park SH, Kang WK, Lee HR, Park J, Lee KE, Lee SH, Park JO, Kim K, Kim WS, Chung CW, Im YH, Lee MH, Park CH, and Park K. Docetaxel plus cisplatin as second-line therapy in metastatic or recurrent advanced gastric cancer progressing on 5-fluorouracil-based regimen. *American Journal of Clinical Oncology* 2004; 27 (5):477-480.

Kim H, Park JH, Bang SJ, Kim DH, Cho HR, Kim GY, and Min YJ. A phase II study of docetaxel and cisplatin in patients with gastric cancer recurring after or progressing during 5-FU/platinum treatment. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2005; 35 (12):727-732.

Kunisaki C, Imada T, Yamada R, Hatori S, Ono H, Otsuka Y, Matsuda G, Nomura M, Akiyama H, Kubo A, Shimada H. Phase II study of docetaxel plus cisplatin as a second-line combined therapy in patients with advanced gastric carcinoma. *Anticancer Res.* 2005 Jul-Aug; 25 (4):2973-7.

Nguyen S, Rebischung C, Van Ongeval J, Flesch M, Bennamoun M, Andre T, Ychou M, Gamelin E, Carola E, and Louvet C. Epirubicin-docetaxel in advanced gastric cancer: two phase II studies as second and first line treatment. *Bulletin du Cancer* 2006; 93 (1):E1-E6.

Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, Polyzos K, Giannopoulos A, Felekouras E, Nikiteas N, Kouraklis G, Griniatsos J, Safioleas M, Stamatakos M, Pikoulis E, Papachristodoulou A, and Gogas H. Subsets of patients with advanced gastric cancer responding to second-line chemotherapy with docetaxel-cisplatin. *Anticancer Research* 2006; 26 (5B):3749-3753.

Barone C, Basso M, Schinzar GI, Pozzo C, Trigila N, D'Argento E, Quirino M, Astone A, and Cassano A. Docetaxel and oxaliplatin combination in second-line treatment of patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10 (2):104-111.

Lim JY, Cho JY, Paik YH, Lee DK, Lee SI, Park HJ, Lee SJ, Lee KS, Yoon DS, and Choi SH. Salvage chemotherapy with docetaxel and epirubicin for advanced/metastatic gastric cancer. *Oncology* 2007; 73 (1-2):2-8.

Rosati G, Bilancia D, Germano D, Dinota A, Romano R, Reggiardo G, and Manzione L. Reduced dose intensity of docetaxel plus capecitabine as second-line palliative chemotherapy in patients with metastatic gastric cancer: a phase II study. *Annals of Oncology* 2007; 18 Suppl 6:vi128-32, 2007 Jun.:32.

Zhong H, Zhang Y, Ma S, Ying JE, Yang Y, Yong D, Hang X, Sun Q, Zhong B, and Wang D. Docetaxel plus oxaliplatin (DOCOX) as a second-line treatment after failure of fluoropyrimidine and platinum in Chinese patients with advanced gastric cancer. *Anti-Cancer Drugs* 2008; 19 (10):1013-1018.

Jeong et al. Phase II study of combination chemotherapy of 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and oxaliplatin (FLOX regimen) in pretreated advanced gastric cancer. *Annals of Oncology* 2008; 19 (6):1135-1140.

Seo HY, Kim DS., Choi YS, Sung HJ, Park KH, Choi IK, Kim SJ, Oh SC, Seo JH, Choi CW, Kim BS, Shin SW, Kim YH, and Kim JS. Treatment outcomes of oxaliplatin, 5-FU, and leucovorin as salvage therapy for patients with advanced or metastatic gastric cancer: a retrospective analysis. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology* 2009; 63 (3):433-439.

Park SH., Lee WK, Chung M, Bang SM, Cho EK, Lee JH, and Shin DB. Quality of life in patients with advanced gastric cancer treated with second-line chemotherapy. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology* 2006; 57 (3):289-294.

Hartmann JT, Pintoffl JP, Al Batran SE, Quietzsch D, Meisinger I, Horger M, Nehls O, Bokemeyer C, Konigsrainer A, Jager E, and Kanz L. Mitomycin C plus infusional 5-fluorouracil in platinum-refractory gastric adenocarcinoma: an extended multicenter phase II study. *Onkologie* 2007; 30 (5):235-240.

Hamaguchi T, Shirao K, Yamamichi N, Hyodo I, Koizumi W, Seki S, Imamura T, Honma H, Ohtsu A, Boku N, Mukai T, Yamamoto S, Fukuda H, Yoshida S; Gastrointestinal Oncology Study Group of Japan Clinical Oncology Group. A phase II study of sequential methotrexate and 5-fluorouracil chemotherapy in previously treated gastric cancer: a report from the Gastrointestinal Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group, JCOG 9207 trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2008; 38 (6):432-7

Park SH., Kim YS, Hong J, Park J, Nam E, Cho EK, Shin DB, Lee JH, Lee WK, and Chung M. Mitomycin C plus S-1 as second-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a noncomparative phase II study. *Anti-Cancer Drugs* 2008; 19 (3):303-307.

Sencan O, Buyukcelik A, Yalcin B, Boruban MC, Akbulut H, Demirkazik A, Senler FC, Onur H, and Icli F. The symptomatic benefit (the clinical benefit response) from



the second-line chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *European Journal of Cancer Care* 2008; 17 (1):26-32.

Shin SJ, Jeung HC, Ahn JB, Choi HJ, Cho BC, Rha SY, Yoo NC, Roh JK, and Chung HC. Capecitabine and doxorubicin combination chemotherapy as salvage therapy in pretreated advanced gastric cancer. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology* 2008; 61 (1):157-165.

Ji SH, Lim do H, Yi SY, Kim HS, Jun HJ, Kim KH, Chang MH, Park MJ, Uhm JE, Lee J, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK. A retrospective analysis of second-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *BMC Cancer* 2009 Apr 9; 9:110.

**Tabelle 16: Studienbeschreibung: Randomisierte Studie zur Monotherapie mit Irinotecan versus BSC in der Zweitlinientherapie.**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patienten- zahl	Patienten- merkmale	Intervention: Irinotecan	Vergleichs- Intervention: best supportive care (BSC)	Nach- Verfolgung	Outcomes	Methodische Qualität	Bemerkungen
<b>Thuss- Patience 2009</b>  ASCO Abstract	<ul style="list-style-type: none"> <li>• multi- zentrische RCT</li> <li>• 2 Arme</li> <li>• n = 60 Pat. pro Arm geplant</li> <li>• Vorzeitiger Studien- abbruch nach n = 40 insge- samt wegen schlechter Rek- rutierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adeno-Ca <b>des Magens und ÖGÜ</b></li> <li>• Medianes Alter 55/58 J</li> <li>• PS 0 - 1/2: 31/9 Pat.</li> <li>• % metastasiert: unklar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Irinotecan 250 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen (1. Zyklus), in Abhängig- keit von der Toxi- zität Dosissteige- rung auf 350 mg/m<sup>2</sup>/ alle 3 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine tumorspezifi- sche medikamentö- se Therapie</li> </ul>	k. A.	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamt-Überleben</li> </ul> <p>• Stratifikation nach: PD kürzer versus länger als 3 Monate nach First- line-Chemotherapie ECOG 0 - 1 vs. 2 Vortherapie mit vs. ohne Cisplatin</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisation adäquat: ja</li> <li>• Gruppen vergleichbar: ja</li> <li>• Beschreibung von dropouts: ja</li> <li>• ITT-Analyse: ja</li> </ul> <p><b>Gesamturteil: Adäquat</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikation ge- genwärtig nur als Abstract</li> <li>• Deutsche Studie (AIO)</li> </ul>

**Tabelle 17: Ergebnisse der aktuellen Studie zur Monotherapie versus best supportive care in der Zweitlinientherapie**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Second-line Irinotecan Monotherapie	OS (Monate, 95 % KI)	RR %	PFS (Monate) 95 % KI)	Toxizität (Grad III/IV, in % der Patienten) therapieassoziierte Todesfälle (in % der Patienten)  Zurücknahme des Einverständnisses (in % der Patienten)	Lebensqualität/ Symptomkontrolle	Bemerkungen  Oxford Center Level of Evi- dence (LOE)
	BSC						
Thuss- Patience 2009  ASCO Ab- stract	Irinotecan q 3 Wo.	Med. 4.0 (123 Tage)	58 % SD	k. A.	Diarrhoe 25 % Übelkeit 5 % Erbrechen 5 % Febrile Neutropenie 10 %	Verbesserung der tumor- assoziierten Symptome: 44 %	LOE 1b- (Abwertung wegen weiter Konfidenz- intervalle)
	BSC	Med. 2.4 (73 Tage)  HR 0.48 (0.25 - 0.92)		k. A.	keine	Verbesserung der tumor- assoziierten Symptome: 5 %	

**Tabelle 18: Studienbeschreibung und Ergebnisse: Aktuelle Studien zur Monotherapie in der Zweitliniensituation (einarmlige Phase II-Studien)**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patienten- zahl	Patienten- merkmale	Intervention	Nach- Verfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95 % KI)	PFS (Mo- nate, 95 % KI)	Lebens- qualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evi- dence (LOE)
<b>Chun 2004</b>  Japanese Journal of Clinical Oncology	• mono- zentrische, einarmlige Pha- se II • n = 37, davon 35 Pat. aus- wertbar für Tumor- ansprechen	• med. Alter 58 J • Progression während oder innerhalb v. 6 Monaten nach Cisplatin-haltiger First-line-Therapie • % metastatisch: Keine Angabe • PS: 100 % PS 0 - 1	• Irinotecan 125 mg/ m <sup>2</sup> an Tag 1 wöchent- lich für 4 Wo- chen, gefolgt von 2 Wochen Pause alle 6 Wochen	15.8 Monate (Range: 2.0 - 25.8)	5.2 (3.6 - 6.7)	20 % (6.1 - 33.9 %) SD: 22.8 %	Mediane TTP: 2.6 (2.4 - 2.8 )	k. A.	• <b>Anämie 56.8 %</b> • Leukopenie 45.9 % • <b>Neutropenie 67.6 %</b> • Thrombopenie 8.1 % • <b>Anorexie 13.5 %</b> • Übelkeit/ Erbre- chen 18.9 % • Anorexie 13.5 % • <b>Diarrhoe 18.9 %</b> • Mucositis/ Stomatitis 5.4 % • <b>Abnormale Le- berfunktions-tests 10.8 %</b> • Febrile Neutrope- nie 16.2 % • <b>Infektion 8.1 %, mit und ohne Neutropenie je- weils 5.4 %</b>	• Koreanische Studie • <b>LOE 4</b>
<b>Hironaka 2006</b>  Gastric Cancer	• mono- zentrische ein- armlige Phase II • n = 38, davon 25 Pat. aus- wertbar für Tumor- ansprechen (13 Pat. hatten eine nicht messbare Erkrankung)	• med. Alter 63 J • Progression während/ nach vorheriger 5- FU-basierter First- line-Therapie • 100 % metasta- tisch • PS: 0 - 1: 71 %	• Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> an den Tagen 1, 8, 15 alle 4 Wo- chen	8.6 Monate (260 Tage)	5.0 (151 Tage)	24 % (4 von 25 Pat SD)	Mediane TTP: 2.1  (64 Tage )	k. A.	• <b>Leukopenie 29 %</b> • Thrombozyten 8 % • <b>Neutropenie 32 %</b>	• japanische Stu- die • 55 % der Pat. erhielten nach der Second-line- Therapie keine weitere medika- mentöse Therapie  • <b>LOE 4</b>

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patienten- zahl	Patienten- merkmale	Intervention	Nach- Verfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95 % KI)	PFS (Mo- nate, 95 % KI)	Lebens- qualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evi- dence (LOE)
<b>Jo 2007</b>  Japanese Journal of Clinical Oncology	- <b>retrospektive Analyse</b> - monozentrisch - n = 154, davon 86 auswertbar für Tumor- ansprechen	- 74 % metasta- tisch - PS 0 - 1: 84 % - med. Alter 54 J - Alle bisherigen CTX Platin- /Fluoropyrimidin- basiert	- Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 alle 3 Wochen	13.3 Monate	7.2 (5.9 - 8.5)	14 % 25 Pat. SD	Median TTP: 2.6 (2.2 - 2.9)	k. A.	- <b>Neutropenie 12.5 %</b> - febrile Neutropenie 10 % - <b>Asthenie 13.6 %</b> - Anämie 10.5 %	- Koreanische Studie - "30.5 % received third-line therapy after failure of docetaxel" - <b>LOE 4</b>
<b>Kodera 2007</b>  Anti- Can- cer Re- search	- multizentri- sche einarmige Phase II - n = 45, davon 44 auswertbar für Tumor- ansprechen	- med. Alter 62 J - 100 % metasta- tisch - PS: 0 - 1: 87 %	- Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, 8 und 15 alle 4 Wochen	k. A.	7.8	16 %	Median PFS 2.6	k. A.	- <b>Neutropenie (febrile) 16 %</b> - Leukopenie 18 % - <b>Anämie 11 %</b> - Asthenie 11 %	- Japanische Studie - <b>LOE 4</b>
<b>Lee 2008</b>  Cancer Chemo- therapy Pharma- cology	- monozentri- sche einarmige Phase II - n = 49, davon 43 Pat. aus- wertbar für Tumor- ansprechen	- 100 % metasta- tisch - 91.9 % PS 0 - 1 - med. Alter 56 J	- Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	11.3 Monate (Range 6.3 - 18.8)	8.3 (6.7 - 9.8)	16.3 % (6.0 - 26.6 %)	Mediane TTP: 2.5 (2.3 - 2.7)	k. A.	- <b>Febrile Neutrope- nie 18.4 %</b> - Anämie 16.3 % - <b>Leukopenie 16.4 %</b> - Diarrhoe 10.2 % - <b>Asthenie 32.7 %</b> - Periphere Neuro- pathie 8.2 %	- Koreanische Studie - <b>LOE 4</b>

**Tabelle 19: Studienbeschreibung und Ergebnisse: Aktuelle Studien zur Kombinationstherapie in der Zweitliniensituation (einarmlige Phase II-Studien): Irinotecan-basierte Kombinationen**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patientenzahl	Patientenmerkmale	Intervention	Nach-Verfolgung	Medianes Überleben Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95 % KI)	PFS (Monate, 95 % KI)	Lebensqualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evidence (LOE)
<b>Baek 2005</b> Journal of Korean Medical Science	- multi-zentrische, einarmige Phase II - n = 32, davon 31 Pat. auswertbar für Tumoransprechen	- med. Alter 54 J - Progression nach First-line-Therapie ohne Topoisomerase-I-Inhibitor - 75 % metastatisch - PS: 72 % PS 0 - 1	- Irinotecan 70 mg/m <sup>2</sup> und - Cisplatin 30 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 und 15 alle 4 Wochen	5.8 Monate (177 Tage)	6.0 (5.0-7.1) (184 Tage, 153 - 215)	15.6 % (2.3 - 28.9 %) SD: 46.9 %	Mediane TTP: 3.7 (3.2-4.2) (113 Tage, 97 - 129)	k. A.	- <b>Neutropenie 18.8 %</b> - Thrombopenie 9.4 % - <b>Anämie 9.4 %</b> - Übelkeit 9.4 % - <b>Erbrechen 6.3 %</b> - Anorexie 12.5 % - <b>Diarrhoe 6.3 %</b> - Mucositis/Stomatitis 9.4 %	- Koreanische Studie - <b>LOE 4</b>
<b>Giulani 2005</b> American Journal of Clinical Oncology	- multizentri. einarmige Phase II - n = 38, davon 35 Pat. auswertbar	- med. Alter 62 J - Progression nach First-line-Therapie oder frühes Rezidiv nach adjuvanter Therapie - % metastatisch: nicht angegeben - medianer PS: 80	- Irinotecan 150 mg/m <sup>2</sup> (120 mg/m <sup>2</sup> bei Pat. > 70) an Tag 1 und 15 - MMC 8 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 alle 4 Wochen	k. A.	8 (Range 2 - 27)	32 % (17 - 49 %) SD: 21%	Mediane TTP: 4	k. A.	- <b>Leukopenie 8 %</b> - Neutropenie 21 % - <b>Anämie 5 %</b>	- Italienische Studie - <b>LOE 4</b>
<b>Sym 2008</b> American Journal of Clinical Oncology	- <b>retrospektive Analyse</b> - mono-zentrisch - n = 131, davon 97 Pat. mit messbarer Erkrankung	- med. Alter 52 J - Vortherapie mit Platin, Fluoropyrimidin und Taxan - 100 % metastatisch - PS: 0 - 1: 96 %	- Irinotecan 150 mg/m <sup>2</sup> an mit 5-FU/FA alle 2 Wochen (entweder FOLFIRI-1, FOLFIRI-2, FOLFIRI-3)	17.8 Monate (Range: 14.6 - 27.9)	6.2 ( 5.6 - 6.9)	12.3 % (5.7 - 18.8 %) Disease control rate: 41.2 % (31.4 - 50.9 %)	Mediane TTP: 2.2 (1.9 - 2.6)	k. A.	- <b>Leukopenie 22.4 %</b> - Neutropenie 54.4 % - <b>Febrile Neutropenie 5.6 %</b> - Übelkeit/ Erbrechen 7.2 % - <b>Diarrhoe 6.4 %</b>	- Koreanische Studie Nur die Zahl der metastatischen Läsionen (2 oder mehr) war in der multivariaten Analyse ein unabhängiger negativer prädiktiver Faktor für das Überleben

**Tabelle 20: Studienbeschreibung und Ergebnisse: Aktuelle Studien zur Kombinationstherapie in der Zweitliniensituation (einarmlige Phase II-Studien): Paclitaxel-basierte Kombinationen**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patienten- zahl	Patienten- merkmale	Intervention	Nach- Verfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95 % KI)	PFS (Mo- nate, 95 % KI)	Lebens- qualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evi- dence (LOE)
<b>Chang 2005</b>  Japanese Journal of Clinical Oncology	- mono- zentrische ein- armige Phase II - n = 45	- med. Alter 63 J - Progression während/nach vorheriger 5-FU- /Platin-basierter First-line-Therapie - 100 % metasta- tisch	- Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> und Carboplatin AUC 6 an Tag 1 alle 3 Wochen		7.4 (6.0-8.8)  (32 Wochen, 26 - 38)	22 % (10 - 34) 44 % SD	TTP 3.3 (2.4-4.2)  (14 Wo- chen, 10 - 18)	k. A.	- <b>Leukopenie 40 %</b> - Thrombozyten 4.4 % - <b>Neutropenie 40 %</b> - Anämie 26.7 %	- Koreanische Studie - <b>LOE 4</b>
<b>Aarai 2007</b>  Int J Clin Oncol	- monozentr. einarmlige Pha- se II - n = 52, davon 25 Pat. aus- wertbar für Tumor- ansprechen	- med. Alter 66 J - Fehlendes An- sprechen oder Progression wäh- rend First-line- Therapie - % metastatisch: keine Angabe - PS: 100 % PS 0 – 1	- Paclitaxel 70 mg/m <sup>2</sup> Tag 7, 14 and 21 eines 4-Wochen-Zyklus - Doxifluridine 600 mg/m <sup>2</sup> /per os an Tag 1 - 21 alle 4 Wochen	k. A.	5.8 (4.4-7.4)  (175 Tage, 135 - 224)	28 % 7 % SD (von 25)	k. A.	k. A.	- <b>Leukopenie 2 %</b>	- japanische Stu- die - <b>LOE 4</b>
<b>Yama- guchi 2007</b>  Anti- Cancer Research	- mono- zentrische ein- armige Phase II - n = 39, alle auswertbar für Tumor- ansprechen	- med. Alter 62 J	- 5-FU 350 mg/m <sup>2</sup> /Tag - Cisplatin 6.5 mg/m <sup>2</sup> /Tag als Dauerinfusion an den Tagen 1 bis 8 alle 3 Wochen - Paclitaxel 40 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 und 8 alle 3 Wochen	k. A.	8.2 (Range: 1.1 - 35.0)	17.9 % (SD: 30.8 %)	TTP: 6.4 (Range: 1.9 - 22)	k. A.	- <b>Neutropenie 7.6 %</b> - Fatigue 5.1 % - <b>Anorexie 7.6 %</b> - Nausea 5.1 %	- Japanische Studie - <b>LOE 4</b>

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patienten- zahl	Patienten- merkmale	Intervention	Nach- Verfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95 % KI)	PFS (Mo- nate, 95 % KI)	Lebens- qualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evi- dence (LOE)
<b>Takiuchi 2008</b>  Japanese Journal of Clinical Oncology	· multizentr. einarmige Pha- se II · n = 35, davon 33 Pat. aus- wertbar (2 Pat. wurden wegen Dauer der S-1- Therapie < 4 Wo. aus- geschlossen)	· med. Alter 66 J · % metastatisch: keine Angabe · PS: 100 % PS 0 - 1	· Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 und 8 · Doxifluridine 600 mg/m <sup>2</sup> /per os an Tag 1 - 14 alle 3 Wochen	9.5 Monate (6.0-26.0)  (290 Tage, Range: 182 - 792)	10.7 (1.6-19.8)  (321 Tage, 49.2 - 593)	18.2 % (17 - 49) SD 45.5 % Disease- control-rate 63.6 (45.1 - 79.6 %)	4.0 (3.0-4.9)  (119 Tage, 89.7 - 148.3)	k. A.	· <b>Leukopenie</b> <b>11.4 %</b> · Anämie 17.1 % · <b>Neutropenie</b> <b>22.9 %</b> · Alkalische Phos- phatase 8.6 % · <b>Anorexie 8.6 %</b>	· japanische Stu- die · Vortherapie: S-1 Monotherapie · 72 % der Patien- ten erhielte eine Drittlinientherapie · <b>LOE 4</b>



**Tabelle 21: Studienbeschreibung und Ergebnisse: Aktuelle Studien zur Kombinationstherapie in der Zweitliniensituation (einarmlige Phase II-Studien): Docetaxel-basierte Kombinationen**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patientenzahl	Patientenmerkmale	Intervention	Nachverfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95 % KI)	PFS (Monate, 95 % KI)	Lebensqualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evidence (LOE)
<b>Park 2004</b> American Journal of Clinical Oncology	- einarmlige Phase II - monozentrisch - n = 43, davon 41 Pat. auswertbar für Tumoransprechen	- 100 % metastatisch - PS 0 - 1: 79 % - med. Alter 56 J	- Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 - Cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 alle 3 Wochen	20.9 Monate (95%KI 16.4 - 25.3)	5.8 (Range 3.4 - 8.3)	17.1 % (0 - 29) 4.9 % SD	PFS: 2.2 (Range: 1.9 - 2.5)	k. A.	- <b>Neutropenie 28 %</b> - Übelkeit/ Erbrechen 11.6 %	- Koreanische Studie - <b>LOE 4</b>
<b>Kim 2005</b> Japanese Journal of Clinical Oncology	- multizentr. einarmlige Phase II - n = 37, alle auswertbar für Tumoransprechen	- 100 % metastatisch - PS 0 - 1: 76 % - med. Alter 55 J - 43.2 % Rezidiv nach adjuvanter CTX, 56.8 % refraktär auf First-line-Therapie - Alle bisherigen CTX Platin-/Fluoropyrimidin-basiert	- Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 - Cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 alle 4 Wochen	17.4 Monate (Range 3.8 - 36.3)	7.8 (5.9-9.8) (235 Tage, 176 - 294 )	32.4 % (16.6 - 48.3) 29.7 % stabile Erkrankung	Mediane TTP: 4.5 (3.5-5.6)  136 Tage, 103.7 - 168.3)	k. A.	- <b>Neutropenie 51.5 %</b> - Leukopenie 27 % - <b>Anämie 10.8 %</b> - Übelkeit/ Erbrechen 5.4 % - <b>Orale Mucositis 13.5 %</b>	- Koreanische Studie - Therapiedauer max. 9 Zyklen - <b>LOE 4</b>
<b>Kunisaki 2005</b> Anticancer Research	- multizentr. einarmlige Phase II - n = 30, alle auswertbar für Tumoransprechen	- 100 % metastatisch - Karnofsky 80 - 100: 53 % Karnofsky 50 - 70: 46.7 % - med. Alter 64.5 J - alle First-line-CTX Platin-/Fluoropyrimidin-basiert	- Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 - Cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup> an Tag 2 alle 3 Wochen	15.1 Monate (3.7 - 40.0)	6	26.7 % (0.0 - 50.5) 63 % SD	Mediane TTP: 4.5 (Range 2.6 - 11.4 )	k. A.	- <b>Leukopenie 26.6 %</b> - Neutropenie 26.6 % - <b>Thrombopenie 6.7 %</b> - Nausea 10 %	- Japanische Studie - <b>LOE 4</b>

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patienten- zahl	Patienten- merkmale	Intervention	Nach- Verfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95 % KI)	PFS (Mona- te, 95 % KI)	Lebens- qualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evi- dence (LOE)
<b>Nguyen 2006</b>  Bulletin du Cancer	· einarmige Phase II · multizentrisch · n = 50, davon 45 auswertbar für Tumor- ansprechen	· 100 % metasta- tisch · PS 0 - 1: 56 % · med. Alter 57 J · alle First-line-CTX Platin-/Fluoro- pyrimidin-basiert	· Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 · Epirubicin 60 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 alle 3 Wochen	k. A.	5.0	15.5 % (4.6 - 26.3) 31.1 % SD	Median TTP: 2.4	“48.7 of 39 patients who were sympto- matic at inclusion had symp- tom relief after Epitax treatment”	· <b>Neutropenie</b> <b>68 %</b> · Febrile Neuro- penie 40 % · <b>Anämie 6%</b> · Thrombopenie 46 % · <b>Stomatitis 8 %</b>	· Französische Studie · <b>LOE 4</b>
<b>Polyzos 2006</b>  Anticancer Research	· einarmige Phase II · multizentrisch · n = 32, davon 32 Pat. aus- wertbar für Tumor- ansprechen	· % metastatisch unklar · PS 0 - 1: 75 % · med. Alter 60 J	· Docetaxel 70 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 · Cisplatin 70 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 alle 3 Wochen max. 6 Zyklen	k. A.	6 (Range 2 - 24)	16 % (11 - 35) 25 % SD	Median TTP: 5 (3 - 6)	k. A.	· <b>Neutropenie</b> <b>59 %</b> · Febrile Neuro- penie 12 % · <b>Thrombocyto- penie 12 %</b>	· Griechische Studie · G-CSF erlaubt als Sekundär- prophylaxe nach Neutropenie · <b>LOE 4</b>
<b>Barone 2007</b>  Gastric Cancer	· monozentr. einarmige Pha- se II · n = 38, davon 37 Pat. aus- wertbar für Tumor- ansprechen	· % metastatisch: unklar · PS 0 - 1: 81.5 % · med. Alter 59 J	· Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 alle 21 Tage · Oxaliplatin 80 mg/m <sup>2</sup> an Tag 2 alle 21 Tage		8.1 (Range 3 - 26)	10.5 % (0.8 - 20.8) SD 47.3 % (32.5 - 64.8)	Mediane TTP: 4.0 (range 2 - 8)	k. A.	· <b>Neutropenie</b> <b>26.3 %</b> · Übelkeit/ Erbrechen 15.7 % · <b>Asthenie 15.7 %</b>	· Italienische Stu- die · 34.2 % third-line- Therapie · <b>LOE 4</b>
<b>Lim 2007</b>  Oncology	· einarmige Phase II · monozentrisch · n = 34, davon 32 auswertbar für Tumor- ansprechen	· 76 % metastatisch · PS 0 - 1: 94 % · med. Alter 53 J · alle First-line-CTX Platin-/Fluoro- pyrimidin-basiert	· Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 · Epirubicin 50 mg/m <sup>2</sup> an Tag 2 alle 3 Wochen	17 Monate (95% KI 10.2 - 23.8)	13.4 (7.0 - 19.8)	20.6 % (0.0 - 50.5) (ITT-Analyse)	Mediane TTP: 4.1 (3.0 - 5.2)	k. A.	· <b>Neutropenie</b> <b>47 %</b> · Febrile Neuro- penie 24 % · <b>Anämie 6 %</b> · Thrombopenie 6 % · <b>Infektion 17 %</b>	· Koreanische Studie · Keine G-CSF- Gabe prophylak- tisch <b>LOE 4</b>

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patienten- zahl	Patienten- merkmale	Intervention	Nach- Verfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95 % KI)	PFS (Mona- te, 95 % KI)	Lebens- qualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evi- dence (LOE)
<b>Rosati 2007</b>  Annals of Oncology	<ul style="list-style-type: none"> <li>- einarmige Phase II</li> <li>- mono-zentrisch</li> <li>- n = 28, davon 25 auswertbar für Tumoransprechen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 100 % metastatisch</li> <li>- PS 0 - 1: 75 %</li> <li>- med. Alter 63 J</li> <li>- Alle bisherigen CTX Platin-basiert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1</li> <li>- Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 - 14 alle 3 Wochen</li> </ul>	13.3 Monate	6 (Range 1 - 10+)	29 % (11 - 46) 36 % SD	Median TTP: 4 (Range 1 - 6)	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Neutropenie 36 %</b></li> <li>- Diarrhoe 11 %</li> <li>- <b>Anämie 7 %</b></li> <li>- Hand-Fußsyndrom 7 %</li> <li>- <b>Fatigue 7 %</b></li> <li>- Onycholysis 7 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Italienische Studie</li> <li>- <b>LOE 4</b></li> </ul>
<b>Zhong 2008</b>  Anti- Cancer Drugs	<ul style="list-style-type: none"> <li>- multizentr. einarmige Phase II</li> <li>- n = 48, davon 46 Pat. auswertbar für Tumoransprechen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 100 % metastatisch</li> <li>- PS 0 - 1: 93.3 %</li> <li>- med. Alter 53 J</li> <li>- 68.8 % Progression nach First-line-Chemotherapie,</li> <li>- 31.3 % Rezidiv nach adjuvanter CTX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1</li> <li>- Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 alle 21 Tage</li> </ul>	13.6 Monate (Range 9.5 - 32.2)	7.2 (6.6 - 12.1)	22.9 % (10.9 - 34.9) SD 41.7 %	Mediane TTP: 4.4 (3.4 - 5.4)	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Neutropenie 26 %</b></li> <li>- Leukopenie 17.4 %</li> <li>- <b>Übelkeit/ Erbrechen 32.6 %</b></li> <li>- Dehydratation 13.0 %</li> <li>- <b>Diarrhoe 15.2 %</b></li> <li>- Neuropathie 6.5 %</li> <li>- <b>Febrile Neutropenie 6.5 %</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chinesische Studie</li> <li>- <b>LOE 4</b></li> </ul>

**Tabelle 22: Studienbeschreibung und Ergebnisse: Aktuelle Studien zur Kombinationstherapie in der Zweitliniensituation (einarmlige Phase II-Studien): Oxaliplatin-basierte Kombinationen**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patientenzahl	Patientenmerkmale	Intervention	Nach-Verfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95 % KI)	PFS (Monate, 95 % KI)	Lebensqualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evidence (LOE)
<b>Jeong 2008</b>  Annals of Oncology	- mono - zentrisch - n = 52, davon 51 Pat. auswertbar für Tumoransprechen	- med. Alter 58 J - 50 % Progression nach First-line-Therapie, - 50 % Progression nach Second- bzw. Third-line-Therapie - 100 % metastatisch - PS 0 - 1: 45 % - 68 % Cispl. in First-line-CTX	- Oxaliplatin 75 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, - Leucovorin 20 mg/m <sup>2</sup> an den Tagen 1 - 3; - 5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 - 3 alle 3 Wochen	6 Monate	6.6 (4.5 - 8.8)	4 % (0 - 9) Disease-control-rate 48 % (34 - 62)	Med. PFS 2.5 (Range: 1.9 - 3.0)	k. A.	- <b>Neutropenie 16 %</b>	- <b>LOE 4</b>
<b>Seo 2009</b>  Cancer Chemotherapy Pharmacology	- <b>retrospektive Analyse</b> - mono - zentrisch - n = 62, davon 59 Pat. auswertbar für Tumoransprechen	- med. Alter 57 J - 68 % Progression nach First-line-Therapie, - 32 % Progression nach Second-line-Therapie - % metastatisch: keine Angabe - PS 0 - 1: 73 % - 68 % der Pat. Cisplatin-haltige First-line-Chemotherapie	- Oxaliplatin 100 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, - Leucovorin 100 mg/m <sup>2</sup> und - 5-FU 2400 mg/m <sup>2</sup> alle 2 Wochen	6.3 Monate (Range 0.6 - 46.5)	8.0 (0.6 - 34.8)	22.6 % (12.0 - 33.2)	Med. PFS 3.0 (Range: 0.5 - 8.0)	k. A.	- <b>Neutropenie 14.5 %</b>	“Prognostic factors according to Cox multivariate analysis: Age, performance-status and responsiveness to prior therapy were examined. Only PS (0 - 1 vs. 2 was statistically significant (p = 0.002)” - Koreanische Studie - <b>LOE 4</b>

**Tabelle 23: Studienbeschreibung und Ergebnisse: Aktuelle Studien zur Kombinationstherapie in der Zweitliniensituation (einarmige Phase II-Studien): andere Kombinationen**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patientenzahl	Patientenmerkmale	Intervention	Nach-Verfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95 % KI)	PFS (Monate, 95 % KI)	Lebensqualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evidence (LOE)
<b>Park 2006</b> Cancer Chemotherapy Pharmacology	- <b>prospektive Analyse der LQ (EORTC QLQ-C30 + HADS)</b> - mono-zentrisch - n = 43, davon 32 auswertbar für Tumoransprechen	- med. Alter 59 J - % metastatisch: Keine Angabe - PS 0 - 1: 90 %	<b>Unterschiedliche Regime:</b> 28 % Taxane/5-FU 5 % Taxan, 5-FU, Cisplatin 5 % Taxan/ Cisplatin 7 % Irinotecan-basiert 35 % ECF 21 % Fluoropyrimidin/Cisplatin	18.4 Monate (95% KI 16.4 - 20.3)	7.2 Median OS 7.2 (5.1 - 9.3)	19 % (5 - 32 %)	Med. PFS 3.7 (3.1 - 4.4)	<b>Daten von 36 Pat. EORTC QLQ-C30 verfügbar:</b> Nach Chemotherapie signifikante Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (entsprechend Verbesserung von > 10 Punkten) bei 37 % (95 % KI 21 - 53) der analysierten Patienten <b>HADS (N = 43):</b> Signifikante Verbesserung von Angst/Depression nach 3 Zyklen Chemotherapie (mean +/- SD 14.7 +/- 8.7 versus 9.5 +/- 7.6; p < 0.001).	k .A.	- LOE 4
<b>Hartmann 2007</b> Onkologie	- multi-zentrisch - n = 34, alle auswertbar für Tumoransprechen	- med. Alter 54 J - 100 % metastatisch - PS 0 - 1: 85 %	- 5-FU 2600 mg/m <sup>2</sup> mit Leucovorin 500 mg/m <sup>2</sup> wöchentlich für 6 Wo. gefolgt von 1 Wo. Pause - MMC 10 mg/m <sup>2</sup>	k. A.	7.2 (5.9 - 8.4 )	26.5 % (9 - 34)	Med. TTP: 3.3 (Range: 0.4 - 12.4; 95%KI 2.8 - 3.7)	k. A.	- Diarrhea 8.8 % - <b>Thrombocytopenie 14.7 %</b> - Neutropenie 20.6 % - <b>Anämie (nicht-hämolytisch) 14.7 %</b>	- LOE 4

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patienten- zahl	Patienten- merkmale	Intervention	Nach- Verfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrte (95 % KI)	PFS (Monate, 95 % KI)	Lebensqualität	Toxizität (III + IV)	Bemer- kungen Oxford Cen- ter Level of Evidence (LOE)
			an Tag 1 und 22							
<b>Hama- guchi 2008</b>  Japanese Journal of Clinical Oncology	- multi - zentrisch - n = 56, alle auswertbar für Tumor- ansprechen	- med. Alter 60 J - 91 % Progressi- on nach 5-FU- basierter First- line-Therapie - % metastatisch: unklar - PS 0 - 1: 75 %	- MTX 100 mg/m <sup>2</sup> , Leucovorin 10 mg/m <sup>2</sup> alle 6 h, insgesamt 6 Do- sen 24-h-nach MTX - 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 wö.	6 Monate	7.9 (4.8-9.4)  (237 Tage, 145 - 281)	9 % (3 - 20)	k. A.	k. A.	- <b>Neutropenie 17 %</b> - Bilirubin 10 % - <b>Anämie 9.1 %</b>	- <b>LOE 4</b>
<b>Park 2008</b>  Anti- Cancer Drugs	- mono - zentrisch - n = 43, alle auswertbar für Tumor- ansprechen	- med. Alter 53 J - 100 % metasta- tisch - PS 0 - 1: 79 %	- S-1 40 mg/m <sup>2</sup> 2 x/Tag über 4 Wochen, gefolgt von 2 Wochen Pause - MMC 7 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 in den ersten 4 Zyklen	13 Monate	8 (6.1 - 9.9)	21 % (9 - 34)	3.4 ( 2.3 - 4.5 )	k. A.	- <b>Stomatits 10 %</b> - Diarrhea 10 % - <b>Fatigue 12 %</b> - Anorexia 5 % - <b>Übelkeit/ Erbrechen 7 %</b> - Thrombocyto- penie 5 % - <b>Neutropenie 5 %</b> - Anämie 7 %	- <b>LOE 4</b>
<b>Sencan 2008</b>  European Journal of Cancer Care	- <b>prospektive Analyse des „clinical benefit re- sponse“ (Bur- ris 1997)</b> - multi - zentrisch - n = 58, davon 32 auswertbar für Tumor- ansprechen	- med. Alter 59 J - 41.5 % metasta- tisch - PS 0 - 1: 38 %	- Cisplatin 20 mg/m <sup>2</sup> /Tag über 5 Tage mit 5- FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /Tag über 5 Tage alle 4 Wochen	k. A.	Median OS 4.7 (4.0-5.3)  (20 Wochen, 17 - 23)	11.3 % 22.6 % SD	Med. TTP  1.9  (8 Wo- chen )	„Clinical benefit response“: 22.6 % der Patienten, davon 6 (100 %) Pat. mit PR und 6 (50 % der Pat) mit SD. „Clinical benefit“ was sig- nificantly higher in patients with PD (p < 0.0001). Mediane Zeit bis zum „Clinical benefit response“ 4 Wochen (95 % KI 4 - 12), media-		- <b>LOE 4</b>

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patienten- zahl	Patienten- merkmale	Intervention	Nach- Verfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95 % KI)	PFS (Monate, 95 % KI)	Lebensqualität	Toxizität (III + IV)	Bemer- kungen Oxford Cen- ter Level of Evidence (LOE)
								ne Dauer des "Clinical benefit response" 12 Wo. (95 % KI 10 - 57)		
<b>Shin 2008</b>  Cancer Chemothe- rapy	- multi - zentrisch - n = 45, 43 auswert- bar für Tu- mor- ansprechen	- med. Alter 50 J - 100 % metasta- tisch - PS 0 - 1: 40 %	- Capecitabine 2500 mg/m <sup>2</sup> /Tag an Tag 1 - 14 - Doxorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 eines 21- tägigen Zyklus.	5.0 Monate (95% KI 3.0- 7.0)  (21.7 Wochen, 13.0 - 30.3)	6.6 (4.2-9.1)  (29.1 Wo- chen, 18.3 - 39.9)	8.9 %	Med. PFS: 2.7 (1.4-3.9)  11.3 Wochen (5.6 - 16.7)	k. A.	- Nausea 6.7 % - <b>Mucositis 6.7 %</b>	GCSF als se- kundäre Pro- phylaxe erlaubt  - <b>LOE 4</b>
<b>Ji 2009</b>  BMC Can- cer	- <b>retro- spektive Analyse</b> - mono - zentrisch - n = 725, 620 auswert- bar für Tu- mor- ansprechen	- med. Alter 56 J - % metastatisch: keine Angabe - PS 0 - 1: 81 %	<b>Unter- schiedliche Re- gime:</b> n = 144 Taxane/ Cisplatin n = 113 FOLFOX n = 109 Irinote- can-basiert n = 77 Anthracyc- lin-basiert n = 64 Fluoro- pyrimidin- /Cisplatin-basiert	Keine Anga- be. 96 % der Pat. verstor- ben zum Zeitpunkt der Analyse	Median OS 6.7 (5.8 - 7.5)	16 % (13 - 19)	Med. PFS: 2.9 (2.6 - 3.3)	k. A.	k .A.	In multivariater Analyse signifi- kante negative prognostische Parameter: - Niedriges HB (< 9.8 g/l); HR 0.741, 95 % KI 0.611 - 0.898 - PS 2 versus 0 - 1 (HR 0.66; 95 % KI 0.52 - 0.83)  - <b>LOE 4</b>

### 4.2.3 Therapie mit biologischen Substanzen in der Erst- und Zweitliniensituation

#### 4.2.3.1 Welchen Stellenwert haben folgende biologische Substanzen in der palliativen Erst- und Zweitlinientherapie?

##### 4.2.3.1.1 Cetuximab

Hintergrund: Cetuximab, ein monoklonaler Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktor hat – bei Patienten ohne *k-ras-mutation* – einen festen Stellenwert in der Therapie des kolorektalen Karzinoms und wurde in den letzten Jahren im Rahmen klinischer Studien in Kombination mit unterschiedlichen Chemotherapien auch beim Magenkarzinom untersucht.

Methodische Diskussion: Die durchgeführte Recherche konnten insgesamt 9 einarmige Phase II-Studien, mit zwischen 35 und 52 Patienten zum Einsatz von Cetuximab in Kombination mit unterschiedlichen Chemotherapie-Regimen in der First-line-Therapie identifizieren. Zum Einsatz von Cetuximab in der Zweitlinientherapie liegen zwei Arbeiten (Stein 2007, Bjerregard ASCO 2009) vor, in denen die Ergebnisse von 13 bzw. 31 Patienten berichtet werden. Bei beiden Arbeiten lag jedoch kein formales Studienprotokoll vor, sie werden deshalb als methodisch unzureichend beurteilt. Von solchen Studien, welche mehrfach auf Kongressen vorgestellt wurden, ist jeweils die letzte Publikation aufgeführt. Nur 3 Arbeiten liegen als endgültige Publikation (Han 2009, Pinto 2007, Pinto 2009) vor.

Inhaltliche Diskussion: Die Ergebnisse der bisher vorliegenden Studien sind – soweit vorhanden – in den Evidenztabelle dargestellt. Aufgrund des vollständigen Fehlens randomisierter Studien werden die zum gegenwärtigen Zeitpunkt vorliegenden Daten für die Beurteilung des Stellenwertes von Cetuximab in der palliativen Therapie des Magenkarzinoms als unzureichend beurteilt (**LOE 4**).

Zusammenfassung: Die zum gegenwärtigen Zeitpunkt vorliegenden Daten müssen für die Beurteilung des Stellenwertes von Cetuximab beim Magenkarzinom als unzureichend beurteilt werden. Entscheidend für die Beantwortung dieser Fragestellung werden die Ergebnisse der laufenden „EXPAND“-Studie sein, welche gegenwärtig noch ausstehen.

#### Referenzen zu Tabelle 24:

Lordick F, Lorenzen S, Hegewisch-Becker S, Folprecht G, Wöll E, Decker T, Endlicher E, Röthling N, Fend F, Peschel C. Cetuximab plus weekly oxaliplatin/5FU/FA (FUFOX) in 1<sup>st</sup> line metastatic gastric cancer. Final results from a multicenter phase II study of the AIO upper GI study group. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 4526

Han SW, Oh DY, Im SA, Park SR, Lee KW, Song HS, Lee NS, Lee KH, Choi IS, Lee MH, Kim MA, Kim WH, Bang YJ, Kim TY. Phase II study and biomarker analysis of cetuximab combined with modified FOLFOX6 in advanced gastric cancer. *Br J Cancer*. 2009 Jan 27;100(2):298-304.



Kim C, Lee J, Ryu M et al. A prospective phase II study of cetuximab in combination with capecitabine and oxaliplatin (XELOX) in patients with metastatic and/or recurrent advanced gastric cancer. (ASCO-Abstract 89)

Pinto C, Di Fabio F, Siena S, Cascinu S, Rojas Llimpe FL, Ceccarelli C, Mutri V, Giannetta L, Giaquinta S, Funaioli C, Berardi R, Longobardi C, Piana E, and Martoni AA. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Annals of Oncology* 2007; 18: (3):510-517

Kanzler S, Trarbach T, Seufferlein T et al. Cetuximab with irinotecan/folinic acid/5-FU as first-line treatment in advanced gastric cancer: A nonrandomized multicenter AIO phase II study. *J Clin Oncol* 2009; 27:15s (suppl; abstr 4534)

Woell E, Greil R, Eisterer W et al. Oxaliplatin, irinotecan, and cetuximab in advanced gastric cancer. First efficacy results of a multicenter phase II trial (AGMT Gastric-2) of the Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie (AGMT). *J Clin Oncol* 2009; 27:15s (suppl; abstr 4538)

Yeh K, Hsu C, Hsu C et al. Phase II study of cetuximab plus weekly cisplatin and 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin for the first-line treatment of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:15s (suppl; abstr 4567)

Fahlke J, Ridwelski K, Florschuetz A, Kettner E, Leithaeuser M, Kroening H, Stuebs P, Zierau K, Lippert H. Cetuximab plus docetaxel/cisplatin (DC) as 1st-line treatment for locally advanced or metastatic gastric cancer: Preliminary results of a phase II study

[http://www.postersessiononline.com/173580348\\_eu/congresos/11wgic/aula/poster\\_26166.pdf](http://www.postersessiononline.com/173580348_eu/congresos/11wgic/aula/poster_26166.pdf)

Pinto C, Di Fabio F, Barone C, Siena S, Falcone A, Cascinu S, Rojas Llimpe FL, Stella G, Schinzari G, Artale S, Mutri V, Giaquinta S, Giannetta L, Bardelli A, Martoni AA. Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and docetaxel in patients with untreated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (DOCETUX study). *Br J Cancer*. 2009 Oct 20; 101 (8):1261-8.

**Tabelle 24: Studienbeschreibung und Ergebnisse: Aktuelle Studien zum Einsatz von Cetuximab in der Erstlinientherapie**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patienten- zahl	Patienten- merkmale	Intervention	Nach- Verfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95% KI)	PFS (Monate, 95 % KI)	Lebens- qualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evi- dence (LOE)
<b>Cetuximab in Kombination mit Oxaliplatin:</b>										
<b>Lordick ASCO 2007</b>  (abstract 4526)	· multizentr. einarmige Phase II · n = 52, davon 46 Pat. auswertbar für Tumor- ansprechen	· % metasta- tisch: keine Angabe · PS 0/1/2 bei 19/25/8 Pati- enten · med. Alter 63 J	· Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> loading dose, dann 250 mg/m <sup>2</sup> wöchentlich, Oxalipla- tin 50 mg/m <sup>2</sup> plus FA 200 mg/m <sup>2</sup> mit 5-FU 2000 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, 8, 15, 22, q d 36	k. A.	9.5 (7.9 - 11.1)	ORR 65.2 % (49.8 - 78.6)  39.1 % „confir- med responses“	TTP: 7.6 ( 5.0 - 10.1)	k. A.	· <b>Febrile Neutropenie 5.9 %</b> · Übelkeit 5.9 % · <b>Diarrhoe 33.3 %</b> · Fatigue 9.8 % · <b>Hand-Fuß-Syndrom 5.9 %</b> · Rash 23.5 % · <b>2 therapieassoziierte Todesfälle</b>	· Publikation bis- her nur als Abs- tract · <b>LOE 4-</b>
<b>Han 2009</b>  British Journal of Can- cer	· multizentr. einarmige Phase II · n = 40, davon 38 Pat. auswertbar für Tumor- ansprechen	· 87.5 % metastatisch · PS 0 17.5 %, PS 1 72.5 % · med. Alter 55 J	· Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> loading dose, dann 250 mg/m <sup>2</sup> wöchentlich, Oxalipla- tin 100 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, Leukovorin 100 mg/m <sup>2</sup> , 5-FU 2400 mg/m <sup>2</sup> alle 2 Wochen maximal 24 Wochen	9.8 Monate	9.9	50.0 (34.1 - 65.9)	Mediane TTP: 5.5 (4.5 - 6.5)		<b>38.5 % of patients developed any kind of grade III/VI ad- verse event. “Neutropenie, diar- rhoe, stomatitis and rash were the most common grade III/IV events” 1 therapieassozii- ierter Todesfall</b>	· <b>LOE 4</b>
<b>Kim ASCO 2009</b>  GI Can- cer Sympo- sium (abstract 89)	· einarmige Phase II · n = 44 Pat., davon 48 Pat. mit messba- rer Erkran- kung	· % metasta- tisch: unklar · PS median unklar · med. Alter 57.5 Jahre	Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> loading dose, dann 250 mg/m <sup>2</sup> wöchentlich, Oxalipla- tin 130 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, Capecitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> 2 x/die an Tag 1 - 14 alle 3 Wo. an Tag 15 nur 5-FU/FA, an Tag 22 nur Cetuxi- mab, WDH alle 28 Tage	k. A.	11.7	52.3 %	6.6 (4.9 - 8.3)	k. A.	· <b>Anämie 6.8 %</b> <b>Andere Toxizitäten nur als alle Grade angegeben</b>	· Publikation bis- her nur als Abs- tract · <b>LOE 4-</b>

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patienten- zahl	Patienten- merkmale	Intervention	Nach- Verfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95% KI)	PFS (Monate, 95 % KI)	Lebens- qualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evi- dence (LOE)
<b>Cetuximab in Kombination mit Irinotecan</b>										
<b>Pinto 2007</b>  Annals of Oncology	<ul style="list-style-type: none"> <li>multizentr. einarmige Phase II</li> <li>n = 38, davon 34 Pat. auswertbar für Tumorsprechen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>89.5 % metastatisch</li> <li>PS median 90 %</li> <li>med. Alter 63 J</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> loading dose, dann 250 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich, Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, FA 100 mg/m<sup>2</sup> mit 5-FU Bolus 400 mg/m<sup>2</sup> + 600 mg/m<sup>2</sup> über 22 h an Tag 1 und 2 alle 2 Wochen max. 24 Wo.</li> </ul>	Median 11 Monate	16 (9 - 23)	Pat. mit messbarer Erkrankung (n = 34): 44.1 % (27.5 - 60.9)	Mediane TTP: 8 (7 - 9)	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Neutropenie 42.1 %</b></li> <li>Rash 21.1 %</li> <li><b>Diarrhoe 7.9 %</b></li> <li>Asthenie 5.3 %</li> <li><b>Stomatitis 5.3 %</b></li> <li>Transaminasenerhöhung 5.3 %</li> <li><b>1 therapieassoziierter Todesfall</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Final analysis: overall survival 12 Monate (C. Pinto, persönliche Mitteilung)</li> <li><b>LOE 4</b></li> </ul>
<b>Kanzler ASCO 2009</b>  (abstract 4534)	<ul style="list-style-type: none"> <li>einarmige Phase II</li> <li>n = 49 Pat., davon 48 Pat. mit messbarer Erkrankung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>% metastatisch: unklar</li> <li>PS median 0</li> <li>med. Alter 63 Jahre (33 - 77)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> loading dose, dann 250 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich, Irinotecan 80 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, FA 200 mg/m<sup>2</sup> mit 5-FU 1500 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36 alle 50 Tage</li> </ul>	k. A.	16.6 (11.6-21.7)  (71 Wochen, 50-93.4)	42 %	Median 8.3 (6.8-10.9)  (36.6 Wochen, 30.1 - 48.1)	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Diarrhoe 17 %</b></li> <li>Rash 13 %</li> <li><b>Mucositis 9 %</b></li> <li>Anorexie 9 %</li> <li><b>Anämie 7 %</b></li> <li>Fatigue 7 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publikation bisher nur als Abstract., unklar, ob ITT-Analyse</li> <li><b>LOE 4-</b></li> </ul>
<b>Cetuximab in Kombination mit Oxaliplatin und Irinotecan</b>										
<b>Woell ASCO 2009</b>  (abstract 4538)	<ul style="list-style-type: none"> <li>einarmige Phase II</li> <li>n = 51</li> <li>16 Pat. wegen Toxizität aus Studie ausgeschlossen (Neutropenie 5 Pat., Übelkeit/Erbrechen 1 Pat., Diarrhoe 1 Pat., Tox. Megakolon 2 Pat., Allergie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>% metastatisch: unklar</li> <li>25 Pat. PS 0</li> <li>med. Alter 62 Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> loading dose, dann 250 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich, Irinotecan 125 mg/m<sup>2</sup>, Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> alle 2 Wochen</li> </ul>	k. A.	8.9 (n = 32):  (38.1 Wochen)	k. A.	5.6 (n = 29) (24.8 Wochen)	k. A.	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publikation bisher nur als Abstract. Angaben zu TTP beziehen sich auf nur 29 Pat., Angaben zum OS auf nur 32 Pat. Zur Beurteilung dieser Ergebnisse muss die endgültige Publikation abgewartet werden.</li> <li><b>LOE 4-</b></li> </ul>

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patienten- zahl	Patienten- merkmale	Intervention	Nach- Verfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95% KI)	PFS (Monate, 95 % KI)	Lebens- qualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evi- dence (LOE)
	4 Pat.)									
<b>Cetuximab in Kombination mit Cisplatin</b>										
<b>Yeh ASCO 2009</b>  (abs. 34567)	· einarmige Phase II · n = 35 Pat.	· % metastatisch: unklar · PS 0 · med. Alter 56 Jahre	· Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> loading dose, dann 250 mg/m <sup>2</sup> wöchentlich, Cisplatin 35 mg/m <sup>2</sup> über 24 h, 5- FU 2000 mg/m <sup>2</sup> + LV 300 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 und 8, an Tag 15 nur 5-FU/FA, an Tag 22 nur Cetuximab, WDH alle 28 Tage	k. A.	14.5 (Range 3 - 35+)	k. A.	11.0 (Range 3 - 22+)	k. A.	· 6 % Rash	· Publikation bis- her nur als abs- tract · <b>LOE 4-</b>
<b>Cetuximab in Kombination mit Docetaxel and Cisplatin</b>										
<b>Fahlke WCGIC 2009</b>  (abs. P- 0070)	· einarmige Phase II · n = 45 Pat., davon vorläu- fige Daten verfügbar für 31 Pat.	· 94 % meta- statisch: · PS 0 · med. Alter 64 Jahre (40- 73) ECOG 0/1/2 29/61/10 %	· Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> loading dose, dann 250 mg/m <sup>2</sup> wöchentlich, Doceta- xel 75mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 alle 21 Tage	k. A.	k. A.	19 %	k. A.	k. A.	· <b>Neutropenie 74 %</b> · Leukopenie 71 % · <b>Anämie 13 %</b> · Nausea 29 % · <b>Emesis 19%</b> · Febrile Neutropenie 10 % · <b>Infektionen ohne Neutropenie 6 %</b> · Stomatitis 10% · <b>Rash 13 %</b> · Diarrhoe 13 % · <b>Fatigue 13 %</b>	· <b>LOE 4-</b>

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patienten- zahl	Patienten- merkmale	Intervention	Nach- Verfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95% KI)	PFS (Monate, 95 % KI)	Lebens- qualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evi- dence (LOE)
<b>Pinto 2009</b>  British Journal of Can- cer	<ul style="list-style-type: none"> <li>- einarmige Phase II</li> <li>- n = 72 Pat., davon 68 auswertbar für Tumoransprechen, 72 für Toxizität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 95,8 % metastatisch:</li> <li>- 68 % KPS 90 - 100 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> loading dose, dann 250 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich, Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 alle 21 Tage für maximal 6 Zyklen, gefolgt von Cetuximab Monotherapie</li> </ul>	19 Monate (Range 9 - 26)	9 (7 - 11)	41.2 % (Range 29.5 - 52.9)	Mediane TTP 5 (3.7 - 5.4)	k. A	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Neutropenia 44.4 %</b></li> <li>- febrile Neutropenie 19.4 %</li> <li>- <b>Anämie 5.6 %</b></li> <li>- Asthenie 16.7 %</li> <li>- <b>Erbrechen 8.3 %</b></li> <li>- Uebelkeit 11.1%</li> <li>- <b>Diarrhea 6.5 %</b></li> <li>- Stomatits 6.5 %</li> <li>- <b>Hyponatriämie * 25 %</b></li> <li>- Hypo-kaliämie* 12.5 %</li> <li>- <b>Acne-like Rash 16.7 %</b></li> <li> </li> <li>- <b>8 Todesfälle innerhalb von 60 Tagen nach Therapiebeginn (1 Darmverschluss, 1 Darmperforation, 1 GI Blutung, 5 PD)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>LOE 4</b></li> </ul>

#### 4.2.3.1.2 Panitumumab

Zum Einsatz von Panitumumab beim fortgeschrittenen Magenkarzinom liegen bisher keine Daten vor.

#### 4.2.3.1.3 Bevacizumab

Hintergrund: Bevacizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen vascular endothelial growth factor, ist ein integraler Bestandteil der systemischen Therapie des kolorektalen Karzinoms sowie einer Reihe anderer solider Tumore, der in den letzten Jahren auch beim Magenkarzinom eingesetzt worden ist.

Methodische Diskussion: Zum Einsatz von Bevacizumab in der palliativen systemischen Erstlinientherapie des Magenkarzinoms wurden in der gegenwärtigen Recherche 3 einarmige Phase II-Studien identifiziert. Zum Einsatz von Bevacizumab in der Zweitlinientherapie wurde keine Arbeit identifiziert. Von den aufgeführten Studien liegen 2 ausschließlich als Abstract vor. Für die dritte Arbeit (El-Rayes 2009) sind die bisher vorliegenden Angaben zur Beurteilung der Ergebnisse unzureichend.

Inhaltliche Diskussion: Die Ergebnisse der bisher vorliegenden Studien sind – soweit vorhanden – in den Evidenztabelle dargestellt.

Zusammenfassung: Gegenwärtig liegen zur Beurteilung des Stellenwertes von Bevacizumab in der Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms ausschließlich einarmige Phase II-Studien vor, welche für die Beantwortung der Fragestellung unzureichend sind. Für diese Fragestellung wird die laufende „AVAGAST“-Studie entscheidend sein, deren Ergebnisse ebenso noch ausstehen.

#### Referenzen zu Tabelle 25:

Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, Levnor A, D'Adamo D, O'Reilly E, Tse A, Trocola R, Schwartz L, Capanu M, Schwartz GK, and Kelsen DP. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24 (33):5201-5206.

El-Rayes BF, Patel B, Zalupski M et al. A phase II study of bevacizumab, docetaxel, and oxaliplatin in gastric and GEJ cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:15s (suppl; abstr 4563)

Kelsen D, Jhawer M, Ilson D et al. Analysis of survival with modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil (mDCF), and bevacizumab (BEV) in patients with metastatic gastroesophageal (GE) adenocarcinoma: Results of a phase II clinical trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:15s (suppl; abstr 4512)

**Tabelle 25: Studienbeschreibung und Ergebnisse: Aktuelle Studien zum Einsatz von Bevacizumab in der Erstlinientherapie**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patienten- zahl	Patienten- merkmale	Intervention	Nach- Verfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95% KI)	PFS (Monate, 95 % KI)	Lebens- qualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evi- dence (LOE)
<b>Shah 2006</b>  Journal of Clinical Oncology	- multizentr. einarmige Phase II - n = 47, davon 34 Pat. auswertbar für Tumor- ansprechen	- 91 % meta- statisch - PS median 90 % - med. Alter 59 J	- Bevacizumab 15 mg/kg an Tag 1, Irinotecan 65 mg/m <sup>2</sup> und Cisplatin 30 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 und 8 alle 21 Tage	Median 12.2 Monate	12.3 (11.3 - 17.2)	Pat. mit messba- rer Erkrankung (n = 34): 65 % (46 - 80) Pat. mit nicht messbarer Er- krankung (n = 13): 46.8 % (38 - 68)	Mediane TTP: 8.3 (5.5 - 9.9)	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Leukopenie 17 %</b></li> <li>• <b>Neutropenie 27 %</b></li> <li>• Lymphopenie 23 %</li> <li>• <b>Thrombocytopenie 8 %</b></li> <li>• Febrile Neutropenie 8 %</li> <li>• <b>Übelkeit/Erbrechen 8 %</b></li> <li>• Anorexie 17 %</li> <li>• <b>Fatigue 21 %</b></li> <li>• Diarrhoe 15 %</li> <li>• <b>Anorexie 17 %</b></li> <li>• Hypertension 28 %</li> <li>• <b>Thrombembolien 25 %</b></li> <li>• Elektrolytstörung 13 %</li> <li>• Zwei Pat. mit Magen- perforation und ein Pat. mit „near Perfora- tion“</li> </ul>	• <b>LOE 4</b>
<b>Ei-Rayes ASCO 2009</b>  (abstract 4563)	- einarmige Phase II - n = 23	- % metasta- tisch: unklar - PS median 1 - med. Alter 57 Jahre	- Bevacizumab 7.5 mg/kg an Tag 1, Docetaxel 70 mg/m <sup>2</sup> , LV 400 mg/m <sup>2</sup> , Oxaliplatin 75 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 alle 21 Tage	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikation bis- her nur als Abs- tract. Keine An- gaben zu PFS, OS, Response.</li> <li>• <b>unzureichende Evidenz LOE 4-</b></li> </ul>

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp/ Patienten- zahl	Patienten- merkmale	Intervention	Nach- Verfolgung	Medianes Überleben (Monate, 95 % KI)	Ansprechrate (95% KI)	PFS (Monate, 95 % KI)	Lebens- qualität	Toxizität (III + IV)	Bemerkungen Oxford Center Level of Evi- dence (LOE)
<b>Kelsen ASCO 2009</b>  (abstract 4512)	· einarmige Phase II · n = 39 Pat. mit messba- rer Erkran- kung	· % metasta- tisch: unklar · PS median 80 % · med. Alter 57 Jahre	· Bevacizumab 10 mg/kg an Tag 1, Docetaxel 40 mg/m <sup>2</sup> , LV 400 mg/m <sup>2</sup> , 5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /Tag an Tag 1 und 2 und Cisplatin 40 mg/m <sup>2</sup> an Tag 3 alle 14 Tage	Median 12.3 Monate	16.2 (11.4 - ∞)	67 % (50 - 81)	Median 12 (8.8 - 16)	k. A.	· <b>Fatigue 20 %</b> · Dehydratation 12 % · <b>Mucositis 9 %</b> · Übelkeit/ Erbrechen 7 % · <b>31 % Thrombembo- lien, davon 93 % asymptomatisch</b>	· Publikation bis- her nur als Abs- tract., unklar, ob ITT-Analyse · <b>LOE 4-</b>



#### 4.2.3.1.4 Trastuzumab

Hintergrund: Der Einsatz von Trastuzumab, einem monoklonalen Antikörper gegen den humanen epidermalen Wachstumsfaktor HER-2, ist beim Mammakarzinom sowohl in der adjuvanten als auch in der palliativen Situation eine etablierte therapeutische Strategie. Eine zunehmende Evidenz für eine Überexpression von HER-2 bei Patienten mit Magenkarzinom (18 – 32 %, Kang et al., 2008) hat dazu geführt, dass die Wirkung von Trastuzumab beim Magenkarzinom – nach mehreren einarmigen Phase II-Studien (siehe Übersicht in Gravalos/Jimeno, 2008) – in einer Phase III-Studie, welche kürzlich vorgestellt worden ist (Van Cutsem et al., 2009), überprüft worden ist. Auf eine detaillierte Darstellung der vorhergehenden Phase II-Studien wurde daher verzichtet.

Methodische Diskussion: Bei der TOGA-Studie handelt es sich um die erste randomisierte Phase III-Studie, in welche eine Subgruppe von Patienten, die durch den HER-2-Status (HER-2-Genamplifikation nachgewiesen mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH+) oder immunhistochemisch dreifach positiver HER-2-Expression (IHC3+)) eingeschlossen worden sind. Dabei wurden in dieser internationalen Studie mit 3807 Patienten, bei denen ein Screening des HER-2-Status durchgeführt worden ist, 584 Patienten mit gemäß oben genannter Definition positivem HER-2-Status eingeschlossen. Die Ergebnisse dieser Studie liegen bisher nur als Abstract vor (Van Cutsem et al., 2009). Außer der Lebensqualität, für die in der vorliegenden Publikation keine Angaben vorliegen, wurden sämtliche anderen relevanten Endpunkte gemessen. Hinweise auf methodische Mängel liegen nicht vor. Der Level of Evidence wird mit 1b bewertet. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass die Studie zur Zeit lediglich als Abstract publiziert ist.

Inhaltliche Diskussion: Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Addition des HER-2-Antikörpers Trastuzumab zur Standardchemotherapie (insgesamt wurden im experimentellen Arm dieser Studie 6 Zyklen Chemotherapie durchgeführt, anschließend erfolgte eine Fortsetzung der Therapie mit Trastuzumab ohne Chemotherapie bis zur Tumorprogression) bei Patienten mit positivem HER-2-Status (entsprechend oben genannter Definition) eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 11,1 auf 13,8 Monate bewirkt. In der Subgruppe der Patienten, deren Tumore IHC3+ oder IHC2+/FISH+ waren, war der Einsatz des HER-2-Inhibitors Trastuzumab besonders wirksam. Das mediane Überleben stieg mit Trastuzumab in dieser Subgruppe auf 16 Monate (versus 11,8 Monate in der Gruppe ohne Trastuzumab). In den Subgruppen IHC0/FISH+ und IHC1+/FISH+ konnte hingegen für Trastuzumab kein Vorteil in Bezug auf die Überlebenszeit beobachtet werden. Bei kritischer Analyse liefert die TOGA-Studie nur einen indirekten Hinweis darauf, dass die HER-2-Überexpression prädiktiv für das Ansprechen auf Trastuzumab beim Magenkarzinom ist, da ein HER-2-negativer Arm in der Studie fehlte. Trotzdem gilt - aufgrund der Analogie zum Mammakarzinom - die prädiktive Wertigkeit der HER-2-Überexpression beim Magenkarzinom als plausibel.

Zusammenfassung: Die bisher nur als Abstract vorliegende TOGA-Studie spricht eindeutig für einen klinisch und statistisch signifikanten Vorteil des Einsatzes von Trastuzumab in Kombination mit einer Cisplatin-/Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie bei Patienten, deren Tumore HER-2+ überexprimieren.

**Referenzen zu Tabellen 26 und 27:**

Van Cutsem E, Kang Y, Chung H et al. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 2009; 27:18s (suppl; abstr LBA4509)

**Tabelle 26: Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zum Vergleich Chemotherapie mit Trastuzumab versus alleinige Chemotherapie**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention: Chemotherapie mit Trastuzumab	Vergleichs-Intervention: Chemotherapie ohne Trastuzumab	Nachverfolgung	Outcomes	Methodische Qualität	Bemerkungen Oxford Center Level of Evidence (LOE)
<p><b>Van Cutsem 2009</b></p> <p>ASCO oral presentation</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>internationale, nicht verblindete, multizentrische RCT</li> <li>2 Arme</li> <li><b>Screening:</b> N = 3807 Pat, 584 HER-2+ Pat. randomisiert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HER-2 + Adeno-ca des Magens oder ÖGU</li> <li>Alter 21 - 83 J. (median 59/61 J.)</li> <li>ECOG 0 - 2 (0 = 36.2/34.4 % 1 = 54.5/55.4 % 2 = 29.2/10.2 %)</li> <li>96.6 % Pat. metastatisch in beiden Armen</li> </ul>	<p><b>CF+ T</b></p> <p>Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> d 1, q d 21 für 6 Zyklen, Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> 2 x/die d 1 - 14 q d 21 für 6 Zyklen bzw. 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/Tag KI d 1 - 5 q d 21 für 6 Zyklen. Trastuzumab 8 mg/kg loading dose, gefolgt von 6 mg/kg alle 3 Wo. bis zur Tumorprogression.</p>	<p><b>CF:</b></p> <p>Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> d 1, q d 21 für 6 Zyklen, Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> 2 x/die d 1 - 14 q d 21 für 6 Zyklen bzw. 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/Tag KI d 1 - 5 q d 21 für 6 Zyklen.</p>	Keine Angaben zur Dauer der Nachverfolgung. Aber Gesamtzahl der Todesfälle für CF 63 %, CF + T 57 %	<p><b>Primärer Endpunkt:</b> OS</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b> PFS, Response Rates, Dauer des Ansprechens, Lebensqualität, Sicherheit, Pharmakokinetik, klinischer Nutzen (Schmerzintensität, Analgetikakonsum, Gewichtsveränderungen)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zentrale Randomisation</li> <li>Vergleichbarkeit der Gruppen: ja</li> <li>Beschreibung von dropouts: nicht zutreffend</li> <li>ITT-Analyse: ja</li> </ul> <p><b>Gesamturteil: Adäquat</b></p>	<p>Der HER-2-Status wurde zentral überprüft. Dabei wurden Tumoren, die IHC3+ und/oder FISH+ waren, als HER-2+ definiert. Die Behandlungsdauer lag für Cisplatin und 5-FU bzw. Capecitabine bei 6 Zyklen. Die Therapie mit Trastuzumab erfolgte bis zur Progression</p>

**Tabelle 27: Ergebnisse: Aktuelle Studien zum Vergleich Chemotherapie mit Trastuzumab versus alleinige Chemotherapie**

Artikel (Autor, Jahr, Jour- nal)	FP + Trastuzumab	OS (Mo- nate, 95 % KI)	RR %	PFS (Mo- nate) 95 % KI)	Toxizität (Grad III/IV, in % der Patienten)		Lebensqualität/ Symptomkontrolle	Bemerkungen
	Chemotherapie <i>ohne</i> Trastuzumab				therapieassoziierte Todesfälle (in % der Pati- enten)	Zurücknahme des Einverständnisses (in % der Patienten)		
Van Cut- sem 2009  ASCO oral Presen- tation	FP + T  (n = 294)	13.8	47.3 %	6.7	Leuko-/Neutropenie <b>Febrile Neutropenie</b> Anämie <b>Thrombopenie</b> Nausea <b>Vomiting</b> Diarrhoe <u>Cardiale NW Gr. 3-4:</u> Herzinsuffizienz <b>Asymptomatischer Abfall der LVEF &lt; 50 %: 5.9 %</b> Asymptomatischer Abfall der LVEF < 50 und ≥ 10 %: 4.6 % <b>60-Tages-Mortalität</b> <b>therapieassoziierte Mortalität</b>	30 % <b>3 %</b> 10 % <b>3 %</b> 7 % <b>8 %</b> 4 % <b>1 %</b> < 1 % <b>5.9 %</b> 4.6 % <b>5 %</b> <b>3 %</b>	Keine Angaben	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie bisher nicht endgültig publiziert</li> <li>• <b>Subgruppen-analyse</b> der Pat. mit ICH2+/ FISH+ oder ICH3+: OS median 16.0 vs. 11.8 %; HR 0.65; 0.51 - 0.83)</li> <li>• <b>LOE 1b</b></li> </ul>
	FP  (n = 290)	11.1  <b>HR 0.74</b> <b>(0.6 - 0.91;</b>  <b>p =</b> <b>0.0046)</b>	34.5 %	5.5  <b>HR 0.71</b> <b>(95 %</b> <b>KI 0.59</b> <b>- 0.85;</b>  <b>p =</b> <b>0.0002)</b>	Leuko-/Neutropenie <b>Febrile Neutropenie</b> Anämie <b>Thrombopenie</b> Nausea <b>Vomiting</b> Diarrhoe <u>Cardiale NW Gr. 3-4:</u> Herzinsuffizienz <b>Asymptomatischer Abfall der LVEF &lt; 50%: 1.1 %</b> Asymptomatischer Abfall der LVEF < 50 und ≥ 10 % 1.1 % <b>60-Tages-Mortalität</b> <b>therapieassoziierte Mortalität</b>	27 % <b>5 %</b> 12 % <b>5 %</b> 7 % <b>6 %</b> 9 % <b>3 %</b> < 1 % <b>1.1 %</b> 1.1 % <b>7 %</b> <b>1 %</b>		

#### 4.2.3.1.5 Catumaxomab

Hintergrund: Die Entwicklung von Aszites infolge einer Peritonealkarzinose ist ein regelmässig auftretendes Problem von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom. Catumaxomab, ein trifunktionaler Antikörper, der zielgerichtet an Immunzellen und das epitheliale Zell-Adhäsionsmolekül EpCAM bindet, welches bei Karzinomen des Magen-Darm-Trakts ubiquitär, aber nicht auf gesundem Gewebe nachweisbar ist, wurde bisher ausschließlich in einer gemischten Population bei Patienten mit malignem Aszites infolge epithelialer Tumore untersucht (Parsons et al., 2009).

Methodische Diskussion: Bei der Beurteilung dieser Studie muss hervorgehoben werden, dass Patienten mit Magenkarzinomen nur einen relativ geringen Teil der Gesamtpopulation der Studie ausmachen (n = 66 von 258 Patienten). Sämtliche Angaben im Teil „Ergebnisse“ der Evidenztabelle beziehen sich auf die Subgruppe der Patienten mit Magenkarzinomen. Wenn auch die Analyse der Patienten mit Magenkarzinomen eine geplante Subgruppenanalyse darstellt, muss darauf hingewiesen werden, dass

- 1) die Fallzahlplanung für die Studie sich auf die Gesamtpopulation bezog und nicht auf die Subgruppe der Patienten mit Magenkarzinom und
- 2) die gemessenen Endpunkte (primärer Endpunkt: punktionsfreies Überleben, sekundäre Endpunkte: Zeit zur nächsten Paracentese, Aszitesymptome und Gesamtüberleben) – bis auf das Gesamtüberleben – nicht den von der Arbeitsgruppe als relevant definierten Endpunkten entsprechen.

Die Relevanz des „punktionsfreien Überlebens“ als Studienendpunkt wird durch die Tatsache, dass im experimentellen Arm zu Beginn nicht (wie im Kontrollarm) eine einzige Aszitespunktion, sondern 4 Punktionen, verteilt über insgesamt 10 Tage, mit zwischenzeitlicher Einlage eines intraperitonealen Kathethers durchgeführt wurden, relativiert.

Inhaltliche Diskussion: Die vorliegende geplante Analyse der Subgruppe von Patienten mit Magenkarzinomen konnte eine signifikante Verlängerung des Überlebens (71 versus 44 Tage,  $p = 0.0313$ ) nachweisen. Die Verlängerung des punktionsfreien Überlebens und der Zeit zur nächsten Paracentese gehen einher mit einer Verbesserung der aszitesbedingten Symptome. Die Toxizität der Catumaxomab-Infusion ist in dieser Studie nur unzureichend dokumentiert. Als häufigste Nebenwirkung der Catumaxomab-Infusion werden durch die Zytokinfreisetzung bedingte Symptome wie Fieber, Übelkeit und Erbrechen genannt, welche als „generally mild to moderate in intensity and reversible“ beschrieben sind. Von 58 % schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die während der Studienteilnahme aufgetreten sind, wurden 15 % als therapieassoziiert beurteilt. Dabei wird nicht beschrieben, um welche schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse es sich handelt. Während die klinischen Symptome des Aszites gemessen wurden, erfolgte keine Messung des Lebensqualität. Allerdings müssen sowohl die Nebenwirkungen der Catumaxomab-Infusion, als auch die Tatsache, dass die durchgeführte Therapie mit Catumaxomab unter stationären Bedingungen erfolgt ist und somit entweder einen stationären Aufenthalt von > 10 Tagen oder insgesamt 4 kurze stationäre Aufenthalte erforderlich macht, gegenüber dem Vorteil des punktionsfreien Überlebens bzw. absoluten Gewinn an Überlebenszeit von ca. 4 Wochen, abgewogen werden.

Zusammenfassung: Eine geplante Analyse der Subgruppe von Patienten mit Magenkarzinomen (n = 66) in einer randomisierten Phase III-Studie bei Patienten mit malignen epithelialen Tumoren konnte sowohl einen Überlebensvorteil als auch eine Verbesserung des punktionsfreien Überlebens nachweisen. Zur definitiven Beurteilung des Stellenwertes der Therapie mit Catumaxomab sind weitere prospektive, randomisierte Studien ausschließlich bei Patienten mit Magenkarzinom erforderlich.

**Referenzen zu Tabellen 28 und 29:**

Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, Kutarska E, Kolesnik OO, Ivanchenko VV, Dudnichenko AS, Aleknaviciene B, Razbadauskas A, Gore M, Ganea-Motan E, Ciuleanu T, Wimberger P, Schmittel A, Schmalfeldt B, Burges A, Bokemeyer C, Lindhofer H, Lahr A, Parsons SL. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. *Int J Cancer*. 2010 Apr 27.

Parsons S, Hennig M, Linke R, Klein A, Lahr A, Lindhofer H, Heiss M. Clinical benefit of catumaxomab in malignant ascites in patient subpopulations in a pivotal phase II/III trial. *J Clin Oncol* 27, 2009 (suppl; abstr e14000)

**Tabelle 28: Studienbeschreibung: Aktuelle Studie zum Vergleich Paracentese + intraperitoneale Therapie mit Catumaxomab versus alleinige Paracentese**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention: Paracentese + intraperitoneales Catumaxomab	Vergleichs-Intervention: Paracentese alleine	Nachverfolgung	Outcomes	Methodische Qualität	Bemerkungen  Oxford Center Level of Evidence (LOE)
<p><b>Heiss 2010</b></p> <p>International Journal of Cancer</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>internationale, nicht verblindete, multi-zentrische RCT bei Patienten mit EpCAM + Tumorzellen im Aszites und unterschiedlichen Malignomen</li> <li>2 Arme, 2:1 Randomisation zu Catumaxomab versus Kontrolle n = 258 insgesamt, davon 129 Pat. mit Non-Ovarial-Ca. und n = 66 Patienten mit Magen-Ca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patientenmerkmale für alle Pat. mit Non-Ovarial-Ca. (da keine separaten Angaben für Pat. mit Magen-Ca. vorliegen). Die Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf Patienten mit Adeno-Ca. des Magens mit EpCAM + Tumorzellen im Aszites.</li> <li>Alter 31 - 86 J. (alle Pat. mit Non-Ovarial-Ca.)</li> <li>Karnofsky-Index <math>\geq 60\%</math> (KI 80 - 90 % bei 56/43 % in der Gruppe der Pat. Catumaxomab bzw. Paracentese behandelten Patienten)</li> <li>geschätztes Aszitesvolumen <math>&gt; 1\text{ l}</math></li> </ul>	<p>Catumaxomab in 4 intraperitonealen Injektionen von 10, 20, 50 und 150 <math>\mu\text{g}</math> an Tag 0, 3, 7, 10 über intraperitonealen Katheter, der bis einen Tag nach der letzten Administration von Catumaxomab in situ bleibt. Dabei wurde vor jeder erneuten Gabe von Catumaxomab erneut Aszites abgelassen.</p>	<p><b>Einmalige Aszitespunktion bei Studienbeginn, weitere Punktionen entsprechend klinischer Notwendigkeit.</b></p>	<p>Keine Angaben zur Dauer der Nachverfolgung. Aber Gesamtzahl der Todesfälle für CF 63 %, CF + T 57 %</p>	<p><b>Primärer Endpunkt:</b> Punktionsfreies Überleben</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b> Mediane Zeit zur Nächsten Punktion, Gesamtüberleben (Tage)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomisation: Generierung der Sequenz: unklar – keine Angaben zur Zuweisung zu den Gruppen</li> <li>Vergleichbarkeit der Gruppen: ja</li> <li>Beschreibung von dropouts: nein</li> <li>ITT-Analyse: ja</li> </ul> <p><b>Gesamturteil: Unzureichende Angaben</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>LOE 2b (Abwertung aufgrund der Tatsache, dass es sich bei den für das Magenkarzinom publizierten Daten lediglich um die Analyse einer zwar geplanten, aber relativ kleinen Subgruppe handelt.)</b></li> </ul>

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp	Patienten- merkmale	Intervention: Pa- racentese + intraperitoneales Catumaxomab	Vergleichs- Intervention: Paracentese alleine	Nach- verfolgung	Outcomes	Methodische Qualität	Bemerkungen  Oxford Center Level of Evi- dence (LOE)



**Tabelle 29: Ergebnisse: Aktuelle Studie zum Vergleich Paracentese + intraperitoneale Therapie mit Catumaxomab versus alleinige Paracentese**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Paracentese und intraperitoneales Catumaxomab	OS (Monate), 95 % KI)	Zeit zur nächsten Para- centese (Monate, 95 % KI )	Punktions- freies über- leben (Monate, 95 % KI)	Toxizität (Grad III/IV, in % der Patienten) therapieassoziierte Todesfälle (in % der Patienten) Zurücknahme des Einverständnisses (in % der Patienten)
	Alleinige Paracentese				
Heiss 2010  International Journal of Cancer	Catumaxomab  (n = 46 Pat. mit Magen-Ca.)	2.4  (1.7-3.3)  (71 Tage, 50 - 98)	3.9  (2.1-4.9)  (118 Ta- ge, 64 - 147)	1.5  (0.9-3.0)  (44 Tage, 27 - 69)	„most commonly reported catumaxomab-related adverse events in both ovarian and non-ovarian groups were cytokine release-related symptoms (pyrexia, nausea and vomiting) and abdominal pain. These events were generally mild to moderate in intensity and reversible.  Ileus 6 Patienten Subileus 3 Patienten Magenblutung 1 Pat Zurücknahme Einverständnis 3 Patienten
	Alleinige Paracentese  (n = 20 Pat. mit Magen-Ca.)	1.5  (0.9-2.3)  (44 Tage, 28 - 68),  p = 0.0313 HR 0.469 (0.232 - 0.951)	0.5  (0.3-0.8)  (15 Tage, 8 - 24)  p <0.0001 HR 0.143 (0.057- 0.359)	0.5  (0.3-0.7)  15 Tage, 8 - 21)  p = < 0.0001; HR 0.289, (0.151 - 0.554;	Keine Angaben

## 5 Zusammenfassung

### **First-line-Chemotherapie**

Während für die Monochemotherapie mit 5-FU eine Verbesserung der klinischen Symptome sowie ein Erhalt der Lebensqualität in einer randomisierten Studie nachgewiesen wurde, ist die Kombinationschemotherapie im Vergleich zur Monotherapie in Bezug auf die Überlebenszeit signifikant überlegen, bei allerdings vermehrter Toxizität.

Neben Cisplatin-/5-FU-haltigen Protokollen und Dreifachkombinationen, welche zusätzlich Epirubicin enthalten, stehen Irinotecan-haltige und Docetaxel-haltige Protokolle zur Verfügung. Für Capecitabine konnte in zwei grossen randomisierten Studien eine dem 5-FU vergleichbare Aktivität nachgewiesen werden; ebenso hat Oxaliplatin beim Magenkarzinom in 2 großen RCT's eine dem Cisplatin vergleichbare Aktivität gezeigt. Wesentliche Unterschiede bestehen im Toxizitätsprofil. Irinotecan/5-FU stellt eine Alternative zu den Platin-haltigen Regimen dar. Für die Docetaxel-haltige Dreifachkombination DCF konnte in einer randomisierten Phase III-Studie ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zu 5-FU/Cisplatin nachgewiesen werden, der allerdings gegenüber einer verstärkten, besonders hämatologischen Toxizität abgewogen werden muss. Für modifizierte Docetaxel-haltige Dreifachkombinationen wurde in Phase II-Studien ein günstigeres Toxizitätsprofil beobachtet. Allerdings steht die Bestätigung dieser Ergebnisse in einer Phase III-Studie noch aus.

### **Second-line-Chemotherapie**

Eine einzige, bisher nur als Abstract publizierte, randomisierte klinische Studie (n = 40) konnte einen klinisch und statistisch signifikanten Nutzen der Second-line-Therapie in Bezug auf das Überleben nachweisen. Die dort publizierten Ergebnisse für die second-line-Chemotherapie entsprechen denen mehrerer großer retrospektiver Analysen, einem Review, sowie insgesamt 26 einarmigen Phase II-Studien die im Zeitraum der vorliegenden Recherche identifiziert wurden. Weiterhin konnte in einer einarmigen Phase II-Studie ein Nutzen der palliativen Zweitlinietherapie in Bezug auf die Lebensqualität nachgewiesen werden.

### **Stellenwert der Chemotherapie bei älteren Patienten**

Zusammenfassend wurde in der aktuell durchgeführten Recherche lediglich eine prospektive randomisierte Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der palliativen Chemotherapie des Magenkarzinoms bei älteren Patienten identifiziert. Dabei wurden unterschiedliche orale Fluoropyrimidine miteinander verglichen. Weiterhin liegen mehrere, retrospektive Subgruppenanalysen vor. Die vorliegenden Daten sprechen grundsätzlich für die Durchführbarkeit der palliativen Chemotherapie auch bei älteren Patienten. Allerdings muss diese Frage für jedes Therapieregime neu überprüft werden. Für das DCF-Regime ergeben sich Hinweise für eine vermehrte Toxizität bei älteren Patienten. Im Gegensatz dazu spricht eine ungeplante retrospektive Analyse für die bessere Verträglichkeit der Oxaliplatin- im Vergleich zur Cisplatin-haltigen Kombinationstherapie. Die Frage der Überlegenheit der Mono- gegenüber der Kombinationstherapie wurde bei älteren Patienten nicht speziell überprüft.

### **Biologische Therapien**

Für Patienten, deren Tumore HER-2-überexprimieren (IHC2+/FISH+ oder IHC3+), konnte durch den Einsatz von Trastuzumab in Kombination mit einer Cisplatin-/Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie in einer randomisierten Phase III-Studie sowohl das mediane Überleben, als auch die Zeit zur Tumorprogression und die Ansprechratesignifikant verbessert werden.

Im Gegensatz dazu steht der Nachweis der Wirkung von Cetuximab, Panitumumab und Bevacizumab in Phase III-Studien noch aus.

Für die intraperitoneale Gabe von Catumaxomab wurde in einer randomisierten Phase III-Studie bei Patienten mit unterschiedlichen epithelialen Karzinomen und chemotherapie-refraktärem, symptomatischem, malignem Aszites eine Verbesserung des punktionsfreien Überlebens beobachtet (primärer Studienendpunkt). In einer geplanten Analyse der Subgruppe der Patienten mit Magenkarzinomen (n = 66) konnte neben der Verbesserung des punktionsfreien Überlebens auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden, welche gegenüber den Nebenwirkungen, wie Fieber, Übelkeit, Erbrechen, die im Wesentlichen durch die Freisetzung von Zytokinen bedingt sind, abzuwägen ist.

## 6 Referenzen

- Abbrederis K, Lorenzen S, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U, Schuster T, Rothling N, Peschel C, Lordick F. Weekly docetaxel monotherapy for advanced gastric or esophagogastric junction cancer. Results of a phase II study in elderly patients or patients with impaired performance status. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Apr; 66 (1):84-90.
- Ajani JA, Faust J, Ikeda K, Yao JC, Anbe H, Carr KL, Houghton M, Urrea P. Phase I pharmacokinetic study of S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1; 23 (28): 6957-65.
- Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, Vynnychenko I, Garin A, Lang I, Falcon S. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 (CS) with cisplatin/5-FU (CF) as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer (FLAGS): Secondary and subset analyses. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(15S): 4511.
- Bjerregaard JK, Schønnemann KR, Jensen HA, Vestermark LW, Hansen TP, Pfeiffer P. Biweekly cetuximab and irinotecan as second-line therapy to patients with platinum-resistant gastroesophageal cancer. *J Clin Oncol* 27, 2009 (suppl; abstr e15624)
- Boku N, Yamamoto S, Shirao K, Doi T, Sawaki A, Koizumi W, Saito H, Yamaguchi K, Kimura A, Ohtsu A, Gastrointestinal Oncology Study Group/ Japan Clinical Oncology Group. Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912). *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25 (18S): LBA4513.
- Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G, Arsène D, Paitel JF, Guérin-Meyer V, Mitry E, Buecher B, Kaminsky MC, Seitz JF, Rougier P, Bedenne L, Milan C. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: A fédération francophone de cancérologie digestive group study—FFCD 9803. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22 (21): 4319-4328.
- Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997 Jun; 15 (6):2403-13.
- Catalano V, Graziano F, Santini D, D'Emidio S, Baldelli AM, Rossi D, Vincenzi B, Giordani P, Alessandrini P, Testa E, Tonini G, Catalano G. Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer: who may benefit? *Br J Cancer*. 2008 Nov 4; 99 (9):1402-7.
- Chin K, Iishi H, Imamura H, Kobayashi O, Imamoto H, Esaki T, Kato M, Tanaka Y, Furukawa H. Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus S-1 alone as first line treatment for advanced gastric cancer: Preliminary results of a randomized phase III study (GC0301/TOP-002). *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25 (18S): 4525.
- Curran D, Pozzo C, Zaluski J, Dank M, Barone C, Goker E, Bugat R. Quality of life of palliative chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach of esophagogastric junction treated with irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid: results of a randomised phase III trial. *Qual Life Res* (2009) 18:853-861.
- Elsaid AA, Elkerm Y. Final results of a randomized phase III trial of Docetaxel, Carboplatin and 5FU versus Epirubicin, cisplatin and 5FU for locally advanced gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings; 23 (16S): 4014.
- Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol*. 2008 Sep; 19 (9):1523-9.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008 May 3;336 (7651):995-8.

Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration, 2009. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

ICH Topic E 9. Statistical Principles for Clinical Trials. *European Medicines Agency (EMA)* 1998.

Ilson DH: Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil in gastric cancer: Does the punishment fit the crime? *Journal of Clinical Oncology* 2007, 25 (22): 3188-90

Jadad AR, Moore A, Carroll D. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996; 17: 1-12.

Kang Y, Bang Y, Lordick F, Park S, Sawaki A, Chung H, Shen L, Xu JM, Leon-Chong J, Van Cutsem E. Incidence of gastric and gastro-esophageal cancer in the ToGA trial: Correlation with HER2 positivity  
[http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=53&abstractID=10587](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=53&abstractID=10587)

Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2008

Lee JL, Kang YK, Kang HJ, Lee KH, Zang DY, Ryoo BY, Kim JG, Park SR, Kang WK, Shin DB, Ryu MH, Chang HM, Kim TW, Baek JH, Min YJ. A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. *Br J Cancer*. 2008 Aug 19;99(4):584-90.

Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997 Jan; 15 (1): 110-5.

Moehler MH, Thuss-Patience P, Arnold D, Grothe W, Stein A, Seufferlein T, Mantovani Loeffler L, Geissler M, Hofheinz RD, Schmoll H. Docetaxel, oxaliplatin, and capecitabine (TEX regimen) for patients with metastatic gastric cancer: Interim results from a phase II trial by the German AIO Group. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 4554)

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, the PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; 6 (7): 1-6.

Morita S, Baba H, Tsuburaya A, Takiuchi H, Matsui T, Maehara Y, Sakamoto J. A randomized phase II selection trial in patients with advanced/recurrent gastric cancer: Trial for Advanced Stomach Cancer (TASC). *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2007; 37(6):469-472.

Nardi M, Azzarello D, Maisano R, Del Medico P, Giannicola R, Raffaele M, Zavettieri M, Costarella S, and Falzea A. FOLFOX-4 regimen as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer: a safety study. *Journal of Chemotherapy* 2007; 19 (1):85-89

NCI CTC [ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html](http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html)

Nothacker M, Lelgemann M, Giersiepen K, Weinbrenner S. Evidenzbericht 2007 zur S-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland. Systematische Suche nach Informationen zum medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstand und Bewertung der Evidenz zur Aktualisierung und Überarbeitung. 2007. *Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)* [Hrsg.] Berlin

Okines AFC, Norman A, McCloud P, Kang Y-K, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML 17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Annals of Oncology Advance Access* published May 27, 2009

Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009)  
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

- Parsons S, Hennig M, Linke R, Klein A, Lahr A, Lindhofer H, Heiss M. Clinical benefit of ca-tumaxomab in malignant ascites in patient subpopulations in a pivotal phase II/III trial. *J Clin Oncol* 27, 2009 (suppl; abstr e14000)
- Ridwelski K, Gebauer T, Fahlke J, Kröning H, Kettner E, Meyer F, Eichelmann K, Lippert H. Combination chemotherapy with docetaxel and cisplatin for locally advanced and metastatic gastric cancer. *Ann Oncol.* 2001 Jan; 12(1):47-51.
- Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(8): 1996-2004.
- Roth AD, Maibach R, Martinelli G, Fazio N, Aapro MS, Pagani O, Morant R, Borner MM, Herrmann R, Honegger H, Cavalli F, Alberto P, Castiglione M, Goldhirsch A. Docetaxel (Taxotere)-cisplatin (TC): an effective drug combination in gastric carcinoma. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), and the European Institute of Oncology (EIO). *Ann Oncol.* 2000 Mar;11(3):301-6.
- Seol YM, Song MK, Choi YJ, Kim GH, Shin HJ, Song GA, Chung JS, and Cho GJ. Oral fluoropyrimidines (capecitabine or S-1) and cisplatin as first line treatment in elderly patients with advanced gastric cancer: a retrospective study. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2009; 39: (1):43-48
- Stein A, Al-Batran SE, Arnold D, Peinert S, Siewczynski R, Schmoll HJ. Cetuximab with iri-notecan as salvage therapy in heavily pretreated patients with metastatic gastric cancer. [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=45&abstractID=10567](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=45&abstractID=10567)
- Sulkes A, Smyth J, Sessa C, Dirix LY, Vermorken JB, Kaye S, Wanders J, Franklin H, LeBail N, Verweij J. Docetaxel (Taxotere) in advanced gastric cancer: results of a phase II clinical trial. EORTC Early Clinical Trials Group. *Br J Cancer.* 1994 Aug;70(2):380-3.
- Takahashi Y, Sakamoto J, Takeuchi T, Mai M, Kubota T, Kitajima M, Tanigawara Y, Komatsu Y, Toge T, Saji S. A randomized phase II clinical trial of tailored CPT-11 + S-1 vs S-1 in patients with advanced or recurrent gastric carcinoma as the first line chemotherapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2004; 34(6): 342-345.
- Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D, Iveson T, Seymour M, Hickish T, Harper P, Maisey N, Mochlinski K, Prior Y, Hill M. A multicentre, randomised phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) 5-fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin C in patients with inoperable oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol.* 2002 Oct; 13 (10):1568-75.
- Trumper M, Ross PJ, Cunningham D, Norman AR, Hawkins R, Seymour M, Harper P, Iveson T, Nicolson M, Hickish T. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *European Journal of Cancer* 2006; 42 (7):827-34.
- Vanhoefler U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, Van Cutsem E, Planker M, Santos JG, Piedbois P, Paillot B, Bodenstern H, Schmoll HJ, Bleiberg H, Nordlinger B, Couvreur ML, Baron B, Wils JA. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2000 Jul; 18 (14):2648-57.
- Wagner AD, Grothe W, Behl S, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2, Art. No.: CD004064.

Wagner AD, Grothe W, Behl S, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE, . Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24 (18): 2903-6.

Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17; 3: CD004064

Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK et al.. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1997;15(1): 261-7.

Wesolowski R, Lee C, Kim R. Is there a role for second-line chemotherapy in advanced gastric cancer? *Lancet Oncol.* 2009 Sep; 10 (9):903-12

## 7 Anhang

**Tabelle 30: Ausgeschlossenen Studien (nur randomisierte Studien)**

Artikel (Autor/Jahr/Journal)	Titel	Ausschlussgrund
Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, Moiseyenko VM, Chao Y, Cabral FS, Majlis A, Assadourian S, and Van Cutsem E  2005  Journal of Clinical Oncology	Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma.	Keine Relevanz für die definierten Vergleiche
Berglund A, Bystrom P, Pedersen D, Nygren P, Frodin JE, Bergman A, Glimelius B  2006  Annals of Oncology	GI-TAC: A Randomised phase II study of sequential docetaxel and irinotecan with 5-fluorouracil/folinic acid in patients with metastatic upper abdominal (pancreatic-, gastric- or biliary) cancer.	Falsche Indikation (Nur 22 der 73 Patienten sind geeignet)
Boku N, Yamamoto S, Shirao K, Doi T, Sawaki A, Koizumi W, Saito H, Yamaguchi K, Kimura A, Ohtsu A, Gastrointestinal Oncology Study Group/ Japan Clinical Oncology Group  2007  Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I	Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912).	Publikation ausschließlich als Abstract, fehlende weiterführende Informationen
Chin K, Iishi H, Imamura H, Kobayashi O, Imamoto H, Esaki T, Kato M, Tanaka Y, Furukawa H  2007  Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I	Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus S-1 alone as first line treatment for advanced gastric cancer: Preliminary results of a randomized phase III study (GC0301/TOP-002).	fehlende weiterführende Informationen
Elsaid AA, Elkerm Y  2005  Journal of Clinical Oncology	Final results of a randomized phase III trial of Docetaxel, Carboplatin and 5FU versus Epirubicin, cisplatin and 5FU for locally advanced gastric cancer.	Publikation ausschließlich als Abstract, fehlende weiterführende Informationen
Fujii M  2008  International Journal of Clinical Oncology	Chemotherapy for advanced gastric cancer: ongoing phase III study of S-1 alone versus S-1 and docetaxel combination (JACCRO GC03 study).	fehlende Informationen
Koizumi W, Fukuyama Y, Fukuda T, Akiya T, Hasegawa K, Kojima Y, Ohno N, and Kurihara M  2004  Anticancer Research	Randomized phase II study comparing mitomycin, cisplatin plus doxifluridine with cisplatin plus doxifluridine in advanced unresectable gastric cancer.	Keine Relevanz für die definierten Vergleiche



<b>Artikel</b> (Autor/Jahr/Journal)	<b>Titel</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
Luelmo S, Polee M, Van Bochove A, Pruijt H, Ouwerkerk J, Sleetboom H, Tesselaar M  2006  Annals of Oncology	Randomized phase II study of cisplatin and highdose 5-fluorouracil/leucovorin or paclitaxel and high-dose 5-fluorouracil/leucovorin in locally advanced or metastatic gastric cancer and adenocarcinomas of the gastroesophageal junction.	Keine Relevanz für die definierten Vergleiche
Morita S, Baba H, Tsuburaya A, Takiuchi H, Matsui T, Maehara Y, and Sakamoto J  2007  Japanese Journal of Clinical Oncology	A randomized phase II selection trial in patients with advanced/recurrent gastric cancer: Trial for Advanced Stomach Cancer (TASC).	Keine endgültigen Ergebnisse
Ocvirk J, Rebersek M, Skof E  2007  Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I	Randomised prospective phase II study of combination chemotherapy epirubicin, cisplatin, 5-FU (ECF) versus epirubicin, cisplatin, Capecitabine (ECX) in patients with advanced or metastatic gastric cancer.	Publikation ausschließlich als Abstract, fehlende weiterführende Informationen
Park SH, Lee WK, Chung M, Lee Y, Han SH, Bang SM, Cho EK, Shin, DB, Lee JH  2006  Anti-Cancer Drugs	Paclitaxel versus docetaxel for advanced gastric cancer: a randomized phase II trial in combination with infusional 5-fluorouracil.	Keine Relevanz für die definierten Vergleiche
Park SH, Nam E, Park J, Cho EK, Shin DB, Lee JH, Lee WK, Chung M, and Lee SI  2008  Annals of Oncology	Randomized phase II study of irinotecan, leucovorin and 5-fluorouracil (ILF) versus cisplatin plus ILF (PILF) combination chemotherapy for advanced gastric cancer.	Keine Relevanz für die definierten Vergleiche
Pozzo C, Barone C, Szanto J, Padi E, Peschel C, Bukki J, Gorbunova V, Valvere V, Zaluski J, Biakhov M, Zuber E, Jacques C, Bugat R  2004  Annals of Oncology	Irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric or esophageal-gastric junction adenocarcinoma: results of a randomized phase II study.	Keine Relevanz für die definierten Vergleiche
Se HP, Woon KL, Chung M, Lee Y, Sang HH, Bang SM, Eun KC, Shin DB, and Jae HL  2006  Anti-Cancer Drugs	Paclitaxel versus docetaxel for advanced gastric cancer: A randomized phase II trial in combination with infusional 5-fluorouracil.	Keine Relevanz für die definierten Vergleiche
Shin DB, Park SH, Nam E, Cho EK, Lee JH  2006  Annals of Oncology	Irinotecan, leucovorin and 5-fluorouracil (ILF) versus ILF plus cisplatin (PILF) for advanced gastric cancer: Interim analysis from a randomized phase II trial.	Keine endgültigen Ergebnisse

<b>Artikel</b> (Autor/Jahr/Journal)	<b>Titel</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
Shin D, Lee S, Park S, Park J, Cho E, Lee J, Lee W  2007  Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I	Randomized phase II trial of irinotecan, leucovorin and 5-fluorouracil (ILF) versus cisplatin plus ILF (PILF) for advanced gastric cancer.	Keine Relevanz für die definierten Vergleiche
Takahashi Y, Sakamoto J, Takeuchi T, Mai M, Kubota T, Kitajima M, Tanigawara Y, Komatsu Y, Toge T, and Saji S  2004  Japanese Journal of Clinical Oncology	A randomized phase II clinical trial of tailored CPT-11 + S-1 vs. S-1 in patients with advanced or recurrent gastric carcinoma as the first line chemotherapy.	Keine endgültigen Ergebnisse
Tebbutt N, Sourjina T, Strickland A, Van Hazel G, Ganju V, Gibbs D, GebSKI V, Munro S, Cummins M  2007  Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I	Randomised phase II study evaluating weekly docetaxel-based chemotherapy combinations in advanced esophago-gastric cancer, final results of an AGITG trial.	fehlende weiterführende Informationen
Wang ZH, Chen Z, Li CZ, Zhou DG, Sheng LJ, Liu B, Guo J, and Liu J  2007  Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment	Comparative study of continuous intravenous infusion of tegafur or 5-fluorouracil combined with oxaliplatin in the treatment of advanced gastric cancer.	Keine Relevanz für die definierten Vergleiche
Sun W, Whittington R, Gallagher M, O'Dwyer P, Giantonio B, Metz J, Haller D  2004  Oncology (Williston Park)	Concurrent RT with 5-FU/epirubicin and cisplatin or irinotecan for locally advanced upper GI adenocarcinoma.	Keine Relevanz für die definierten Vergleiche (Radiochemotherapie)
Duffour J, Bouche O, Rougier P, Milan C, Bedenne L, Seitz JF, Buecher B, Legoux JL, Ducreux M, Vetter D, Raoul JL, Francois E, Ychou M  2006  Anticancer Research	Safety of cisplatin combined with continuous 5-FU versus bolus 5-FU and leucovorin, in metastatic gastrointestinal cancer (FFCD 9404 randomised trial).	Keine Relevanz für die definierten Vergleiche

**Tabelle 31: Ausgewählte ausgeschlossene Phase II-Studien**

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Titel	Ausschlussgrund
<p>Nardi M. Azzarello D. Maisano R. Del Medico P. Giannicola R. Raffaele M. Zavettieri M. Costarella S. Falzea A.</p> <p>2007</p> <p>Journal of Chemotherapy</p>	<p>FOLFOX-4 regimen as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer: a safety study.</p>	<p>Einarmige Phase II-Studie (n = 33), bei der Angaben zu den wesentlichen Endpunkten (Gesamtüberleben, Lebensqualität) fehlen.</p>
<p>Abbrederis K. Lorenzen S. von Weikersthal LF. Vehling-Kaiser U. Schuster T. Rothling N. Peschel C. Lordick F.</p> <p>2008</p> <p>Critical Review Oncol Hematol</p>	<p>Weekly docetaxel monotherapy for advanced gastric or esophagogastric junction cancer. Results of a phase II study in elderly patients or patients with impaired performance status</p>	<p>Einarmige Phase II-Studie (n = 46) mit gemischter Population mit First- und Second-line-Therapie oder Alter &gt; 65 oder KPS &lt; 70</p>
<p>Seol YM. Song MK. Choi YJ. Kim GH. Shin HJ. Song GA. Chung JS. Cho GJ.</p> <p>2009</p> <p>Japanese Journal of Clinical Oncology</p>	<p>Oral fluoropyrimidines (capecitabine or S-1) and cisplatin as first line treatment in elderly patients with advanced gastric cancer: a retrospective study.</p>	<p>Retrospektive Analyse, n = 72 Patienten</p>
<p>Moehler MH, Thuss-Patience P, Arnold D, Grothe W, Stein A, Seufferlein T, Mantovani Loeffler L, Geissler M, Hofheinz RD, Schmoll H</p> <p>2009</p> <p>ASCO abstract 4554</p>	<p>Docetaxel, oxaliplatin, and capecitabine (TEX regimen) for patients with metastatic gastric cancer: Interim results from a phase II trial by the German AIO Group</p>	<p>Vorläufige Ergebnisse. Auch die Publikation derselben Studie ein Jahr später (Arnold 2010, ASCO abstract 4099) liefert nur vorläufige Ergebnisse insofern als nicht alle relevanten Endpunkte berichtet werden (keine Angabe zu overall survival)</p>
<p><b>Aktuelle Studien zum Einsatz von Cetuximab in der Zweitlinientherapie</b></p>		

<p>Stein A, Al-Batran SE, Arnold D, Peinert S, Siewczynski R, Schmoll HJ</p> <p>2007</p> <p>ASCO GI Cancer symposium (abs. 47)</p>	<p>Cetuximab with irinotecan as salvage therapy in heavily pretreated patients with metastatic gastric cancer</p>	<p>Daten von nur 13 Pat. verfügbar, kein formales Studienprotokoll. „Pts. refractory to standard 5-FU/platinum regimens (at least 2nd line) were eligible for analysis if they recieved at least 4 weekly treatments with cetuximab. Unklar, wie viele Pat. In die Untersuchung einbezogen worden sind und wieviele diese Einschlusskriterium nicht erfüllen. Aus diesem Grund wurde diese Arbeit ausgeschlossen.“</p>
<p>Bjerregard</p> <p>2009</p> <p>ASCO (abs. e 156624)</p>		<p>Ebenso kein formales Studienprotokoll - während der Vorbereitung einer Phase II Studie wurden 31 konsekutive Patienten behandelt, deren Ergebnisse berichtet werden.</p>