

Leserbrief: Nichtoperative Therapie beim hepatozellulären Karzinom und bei Lebermetastasen kolorektaler Karzinome

Dr. C.-H.K. aus Berlin schreibt zu unserem Hauptartikel vom September ([AMB 1997, 31, 65](#)): >> Neben der von den Autoren erwähnten randomisierten Studie zum Stellenwert der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) wurde auf dem letzten amerikanischen Krebskongreß eine weitere französische Studie (1) vorgestellt, in der 37 Patienten mit TACE plus Tamoxifen und 36 Patienten mit Tamoxifen allein behandelt wurden. Auch diese Studie konnte leider keinen signifikanten Vorteil für die TACE zeigen. Zwei Patienten starben an den Folgen der Therapie, so daß auch bei der anschließenden Diskussion zu diesem Vortrag der Stellenwert der TACE äußerst kritisch gesehen wurde; ihr Einsatz scheint nur bei individuellen Patienten in erfahrenen Zentren gerechtfertigt.

Unter neueren Entwicklungen in der Therapie kolorektaler Lebermetastasen werden die Ergebnisse bezüglich des spezifischen Thymidylatsynthetase-Inhibitors Tomudex (ZD 1694) unrichtig dargestellt. Es liegen insgesamt drei randomisierte Studien (2, 3, 4) zum Vergleich mit einer Standardkombination aus 5-FU/Folinsäure vor. Keine dieser Studien zeigte eine signifikant höhere Remissionsrate unter Tomudex, allerdings zwei Studien eine signifikant kürzere Zeit bis zur Tumorprogression. In einer Studie wurde eine signifikante kürzere mediane Überlebenszeit (ca. zwei Monate) von Patienten, die Tomudex erhielten, beobachtet. Man hat den Eindruck, daß Tomudex etwas weniger wirksam und etwas weniger toxisch als 5-FU/Folinsäure ist. Allerdings sind die geringen Unterschiede sicherlich klinisch weniger bedeutsam. Die Zukunft dieser Substanz dürfte in der adjuvanten Therapie (hierzu laufen Studien) und in der Kombinationschemotherapie liegen.

Unter den oral applizierbaren Fluoropyrimidinen, den sogenannten 5-FU-Prodrugs, wird Capecitabin erwähnt, der bislang am wenigsten untersuchte Vertreter dieser Gruppe. Weit größere Erfahrungen liegen mit Ftorafur und der 4:1 molaren Kombination aus Uridin plus Ftorafur (UFT) vor, welche bereits in der adjuvanten Therapie geprüft werden.

Neue Entwicklungen in der multimodalen Therapie sind vor allem Dauerinfusionsprogramme von 5-FU, der Einsatz des Topoisomerase-I-Inhibitors CPT-11 sowie das Drittgeneration-Cisplatinderivat Oxaliplatin. Auch von diesen Substanzen erhoffen wir uns deutliche Fortschritte in der Behandlung der Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinomen und in der adjuvanten Therapie.

Literatur

1. Rougier, P., et al.: Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1997, **16**, 279 a.
2. Cunningham, D.: Eur. J. Cancer [1995, 31A, 1945](#).

3. Harper, P., et al.: Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1997, **16**, 228 a.

4. Pazdur, R., et al.: Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1997, **16**, 228a.

Antwort: >> Um den Rahmen des Übersichtsartikels nicht zu überschreiten, wurde versucht, dem klinisch tätigen Kollegen einen aktuellen, praxisrelevanten Überblick über nicht-operative Therapieverfahren bei fokalen malignen Leberläsionen (mit Schwerpunkt HCC) zu geben.

Die TACE sollte beim HCC nur bei selektionierten Patienten und ausschließlich in Zentren mit entsprechender Erfahrung durchgeführt werden. Der Beweis der therapeutischen Wirksamkeit der TACE bei nichtresektablem HCC durch eine kontrollierte Studie steht aus (1). Beim Design einer derartigen prospektiven Studie ist eine große Patientenanzahl erforderlich, um prognostische Einflüsse (z.B. Leberfunktion, Tumorstadium, AFP-Wert, histologische Differenzierung, Kapselbildung usw.) von therapeutischen Effekten differenzieren zu können. Die zitierte Studie mit insgesamt 73 HCC-Patienten hat aus diesem Grund keine ausreichende statistische Aussagekraft. Ferner fehlen in dem Abstrakt Angaben zur Häufigkeit einer Leberzirrhose in der Studienpopulation. Diese Daten sind jedoch von eminenter Bedeutung, da die Prognose auch von der zugrundeliegenden Lebererkrankung abhängig ist (2).

Tomudex (ZD 1694), ein direkter und spezifischer Hemmstoff der Thymidylat-Synthetase, wird seit November 1993 zur Behandlung des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms (CRC) in Phase-III-Studien eingesetzt. Die von uns zitierte Studie ist die erste Analyse einer internationalen randomisierten Multicenter-Studie (3). Die Ergebnisse der beiden anderen genannten Untersuchungen liegen derzeit nur in Abstraktform vor (4, 5). In der Studie von Cunningham et al. bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Zeit bis zur Tumorprogression oder der Überlebenszeit zwischen den mit Tomudex und den mit 5-FU plus Folsäure behandelten Patienten. Bedingt durch die günstige Applikationsweise (Kurzinfusion über 15 Minuten) hatten die Patienten der Tomudex-Gruppe eine wesentlich kürzere Krankenhausverweildauer (durchschnittlich 0,7 Tage pro Zyklus vs. 3 Tage pro Zyklus in der 5-FU-Gruppe). Darüber hinaus hatten sie signifikant weniger Nebenwirkungen als die Patienten der 5-FU-Gruppe, wie z.B. Leukopenie (10% vs. 26%) und Mukositis (2% vs. 22%).

Zusammengefaßt ist Tomudex bei der Behandlung des fortgeschrittenen CRC mit ähnlichen Überlebensraten und objektiven Ansprechkriterien wie 5-FU/Folsäure wirksam. Unseres Erachtens haben die bisher beobachtete geringere Toxizität und die günstige Applikationsweise (kürzere Krankenhausverweildauer) durchaus eine klinische Bedeutung.

Zu den zuletzt angesprochenen Substanzen, z.B. Oxaliplatin allein oder in Kombination mit 5-FU, liegen einige Pilotstudien vor (z.B. 6). Aufgrund der limitierten Fallzahlen und noch relativ kurzen Nachbeobachtungszeiten der Studien sind die Ergebnisse noch als vorläufig zu werten. Diese Therapien können deshalb noch nicht generell für die Praxis empfohlen werden.

Literatur

1. Simonetti, R.G., et al.: Ann. Oncol. [1997, 8, 117](#).

2. Okuda, K., et al.: Cancer [1985, 56, 918](#).

3. Cunningham, D., et al.: Eur. J. Cancer [1995, 31A, 1945](#).
4. Pazdur, R., et al.: Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1997, **16**, 228a.
5. Harper, P., et al.: Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1997, **16**, 228 a.
6. Levi, F., et al.: Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1997, **16**, 226 a.