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

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin (Dr. med.) vorgelegt der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Halle (Saale)

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

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

Eröffnet am: 07.05.2013
Verteidigt am: 12.09.2014
Referat

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

Methoden: Patienten mit metastasiertem oder fortgeschrittenem Karzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, adäquater Organfunktion, ECOC-Status 0-2, ohne vorherige Chemotherapie für die fortgeschrittene Erkrankung (adjuvante behandelte Patienten durften teilnehmen) wurden eingeschlossen. Das TEX-Regime wurde wie folgt verabreicht: T 35 mg/m² und E 70 mg/m² an Tag (d) 1 und 8, mit X 800 mg/m² Körperoberfläche an d1-14 alle 22 Tage (1 Zyklus = 21 Tage). Die Toxizitätserfassung erfolgte dreiwöchentlich und CT-morphologische Untersuchungen alle neun Wochen.

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


Winkler, Franziska: Multizentrische Phase-II-Studie mit Docetaxel, Oxaliplatin und Capecitabin (TEX) bei Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Magenkarzinom (AIO-Studie)
<table>
<thead>
<tr>
<th>Kapitel</th>
<th>Titel</th>
<th>Seitenzahl</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>Einleitung</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>1.1</td>
<td>Magenkarzinom</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>1.2</td>
<td>Therapie des Magenkarzinoms</td>
<td>6</td>
</tr>
<tr>
<td>1.2.1</td>
<td>Kurative Therapieansätze</td>
<td>6</td>
</tr>
<tr>
<td>1.2.2</td>
<td>Palliative Therapieansätze</td>
<td>9</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>Zielstellung</td>
<td>11</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>Patienten und Methoden</td>
<td>13</td>
</tr>
<tr>
<td>3.1</td>
<td>Studiendesign und teilnehmende Zentren</td>
<td>13</td>
</tr>
<tr>
<td>3.2</td>
<td>Sponsoren</td>
<td>13</td>
</tr>
<tr>
<td>3.3</td>
<td>Teilnehmende Zentren</td>
<td>13</td>
</tr>
<tr>
<td>3.4</td>
<td>Studienziele</td>
<td>15</td>
</tr>
<tr>
<td>3.5</td>
<td>Patientenauswahl</td>
<td>15</td>
</tr>
<tr>
<td>3.5.1</td>
<td>Ein- und Ausschlusskriterien</td>
<td>15</td>
</tr>
<tr>
<td>3.5.2</td>
<td>Studienende und Weiterbehandlung</td>
<td>17</td>
</tr>
<tr>
<td>3.6</td>
<td>Untersuchungen</td>
<td>18</td>
</tr>
<tr>
<td>3.6.1</td>
<td>Vor Studienbeginn (Screening)</td>
<td>18</td>
</tr>
<tr>
<td>3.6.2</td>
<td>Während laufender Studienmediaktion</td>
<td>19</td>
</tr>
<tr>
<td>3.6.3</td>
<td>Abschlussuntersuchungen</td>
<td>19</td>
</tr>
<tr>
<td>3.6.4</td>
<td>Follow up</td>
<td>19</td>
</tr>
<tr>
<td>3.7</td>
<td>Behandlung</td>
<td>22</td>
</tr>
<tr>
<td>3.7.1</td>
<td>Behandlungsplan</td>
<td>22</td>
</tr>
<tr>
<td>3.7.2</td>
<td>Begleit- und Supportivtherapie</td>
<td>23</td>
</tr>
<tr>
<td>3.8</td>
<td>Beurteilung der Verträglichkeit</td>
<td>24</td>
</tr>
<tr>
<td>3.8.1</td>
<td>Unerwünschte Ereignisse (UE)</td>
<td>24</td>
</tr>
<tr>
<td>3.8.2</td>
<td>Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)</td>
<td>25</td>
</tr>
<tr>
<td>3.8.3</td>
<td>Dosismodifikation bei Toxizitäten</td>
<td>26</td>
</tr>
<tr>
<td>3.9</td>
<td>Beurteilung der Wirksamkeit</td>
<td>29</td>
</tr>
<tr>
<td>3.9.1</td>
<td>Messmethoden</td>
<td>29</td>
</tr>
<tr>
<td>3.9.2</td>
<td>Dokumentation der Zielläsionen</td>
<td>31</td>
</tr>
<tr>
<td>3.9.3</td>
<td>Ansprechkriterien</td>
<td>31</td>
</tr>
<tr>
<td>3.10</td>
<td>Biometrische Planung und Auswertung</td>
<td>33</td>
</tr>
<tr>
<td>3.10.1</td>
<td>Hypothesen und Fallzahlplanung</td>
<td>33</td>
</tr>
<tr>
<td>3.10.2 Statistische Methoden</td>
<td>34</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>-----------------------------------------------------------------</td>
<td>----</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>3.11 Datenschutz, Qualitätssicherung und Ethikkommission</td>
<td>35</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4 Ergebnisse</td>
<td>36</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4.1 Patientencharakteristika und verabreichte Zyklen</td>
<td>36</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4.2 Toxizität</td>
<td>39</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4.3 Wirksamkeit</td>
<td>42</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4.3.1 Ansprechraten</td>
<td>42</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4.3.2 Progressionsfreies Überleben</td>
<td>43</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4.3.3 Gesamtüberleben</td>
<td>43</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>5 Diskussion</td>
<td>46</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>6 Zusammenfassung</td>
<td>54</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>7 Literaturverzeichnis</td>
<td>56</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>8 Thesen</td>
<td>60</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Abkürzung</td>
<td>Bedeutung</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>-----------</td>
<td>-----------</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>AE</td>
<td>Adverse Event (unerwünschtes Ereignis)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ANC</td>
<td>Absolute Neutrophile Count</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CI</td>
<td>Confidence Intervall</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CTC</td>
<td>Common Toxicity Criteria</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>DCF</td>
<td>Docetaxel Cisplatin Fluoruracil</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>DOC</td>
<td>Docetaxel Oxaliplatin Capecitabin</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ECOG</td>
<td>Eastern Cooperative Oncology Group</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>FLOT</td>
<td>Fluoruracil Leucovorin Oxaliplatin Taxotere® (Docetaxel)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>G-CSF</td>
<td>Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Her-2-neu</td>
<td>Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>mPFS</td>
<td>medianes progressionsfreies Überleben</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>mOS</td>
<td>medianes Gesamtüberleben</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CTCAE</td>
<td>Common Terminology Criteria of Adverse Events</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ORR</td>
<td>Overall Response Rate</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PFSR@6</td>
<td>Progressionsfreie Überlebensrate nach sechs Monaten</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PLT</td>
<td>Platelets (Thrombozyten)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>RECIST</td>
<td>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>SAE</td>
<td>Severe Adverse Event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>TEX</td>
<td>Taxotere® (Docetaxel), Eloxatin® (Oxaliplatin), Xeloda® (Capecitabin)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>T-PLF</td>
<td>Taxotere® (Docetaxel), Platin (Cisplatin), Leukovorin, 5-FU</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>UICC</td>
<td>Union Internationale Contre le Cancer</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
1 Einleitung

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

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

1.1 Magenkarzinom

Epidemiologie


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

Tabelle 1: WHO-Klassifikation

<table>
<thead>
<tr>
<th>Histologie</th>
<th>Häufigkeit</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Adenokarzinom</td>
<td>95%</td>
</tr>
<tr>
<td>papillärer Typ</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>tubulärer Typ</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>muzinöser Typ</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Siegelringzellkarzinom</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Adenosquamöses Karzinom</td>
<td>4%</td>
</tr>
<tr>
<td>Plattenepithelkarzinom</td>
<td>&lt;1%</td>
</tr>
<tr>
<td>Undifferenziertes Karzinom</td>
<td>&lt;1%</td>
</tr>
<tr>
<td>Unklassifiziertes Karzinom</td>
<td>&lt;1%</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Zudem werden Magenkarzinome nach dem Grad ihrer Differenzierung eingeteilt.

Tabelle 2: Grading nach WHO

<table>
<thead>
<tr>
<th>Differenzierungsgrad</th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>G1</td>
<td>Hoch (gut) differenziertes Karzinom</td>
</tr>
<tr>
<td>G2</td>
<td>Mäßig gut differenziertes Karzinom</td>
</tr>
<tr>
<td>G3</td>
<td>Schlecht differenziertes Karzinom</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

Tabelle 3: Grading nach Lauren

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

Tabelle 4: TNM-Klassifikation

**TNM-Klassifikation**

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>T1</th>
<th>T2</th>
<th>T3</th>
<th>T4a</th>
<th>T4b</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Infiltration der Lamina propria oder der Tela submucosa (Frühkarzinom)</td>
<td>Infiltration der Tunica muscularis propria</td>
<td>Infiltration der Tunica subserosa</td>
<td>Infiltration der Tunica serosa</td>
<td>Infiltration von Nachbarorganen</td>
</tr>
<tr>
<td>N0</td>
<td>keine lokalen Lymphknoten befallen</td>
<td>1-2 Lymphknotenmetastasen</td>
<td>3-6 Lymphknotenmetastasen</td>
<td>7-15 Lymphknotenmetastasen</td>
<td>&gt; 15 Lymphknotenmetastasen</td>
</tr>
<tr>
<td>M0</td>
<td>keine Fernmetastasen nachgewiesen</td>
<td>1-2 Fernmetastasen nachgewiesen</td>
<td>3-6 Fernmetastasen nachgewiesen</td>
<td>7-15 Fernmetastasen nachgewiesen</td>
<td>&gt; 15 Fernmetastasen nachgewiesen</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

Tabelle 5: UICC Stadieneinteilung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Stadium</th>
<th>T</th>
<th>N</th>
<th>M</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>Tis</td>
<td>N0</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IA</td>
<td>T1</td>
<td>N0</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IB</td>
<td>T2</td>
<td>N0</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T1</td>
<td>N1</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IIA</td>
<td>T3</td>
<td>N0</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T2</td>
<td>N1</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T1</td>
<td>N2</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IIIB</td>
<td>T4a</td>
<td>N0</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T3</td>
<td>N1</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T2</td>
<td>N2</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T1</td>
<td>N3</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IIIA</td>
<td>T4a</td>
<td>N0</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T3</td>
<td>N1</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T2</td>
<td>N2</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IIIB</td>
<td>T4b</td>
<td>N0</td>
<td>N1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T4a</td>
<td>N2</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T3</td>
<td>N3</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IIIC</td>
<td>T4a</td>
<td>N3</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T4b</td>
<td>N2</td>
<td>N3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>N3</td>
<td>M0</td>
<td>T4a</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Tis = Carcinoma in situ

**Symptome und Prognose**

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

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

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

### 1.2 Therapie des Magenkarzinoms

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

#### 1.2.1 Kurative Therapieansätze

**Chirurgie**

Der primäre Therapieansatz ist also chirurgisch, da nach heutigen Erkenntnissen nur eine stadiengerechte Operation die Möglichkeit zur kurativen Therapie bietet. Die einzigen Ausnahmen bilden sehr frühe Stadien, das Carcinoma in situ (Tis) oder auf die Mukosa (T1a) beschränkte Tumore. Hier kann eine laserchirurgische Resektion erfolgen. Der Operationsumfang für höhere Tumorstadien ist abhängig vom TNM-Stadium, der Lokalisation des Tumors und des histopathologischen Typs. Es wird nicht generell eine totale Gastrektomie gefordert, aber die Resektionsränder sollten bei einem intestinalen Typ mindestens 5cm und bei einem diffus infiltrierenden Typ sogar 8cm betragen [7, 8]. Diese geforderten Sicherheitsabstände bedingen, dass eine subtotalle Gastrektomie lediglich bei distalen Tumoren vom diffusen und intestinalen Typ oder bei mittleren Tumoren vom intestinalen Typ möglich ist. Proximal gelegene Tumore oder Karzinome des gastroösophagealen Übergangs bedürfen einer erweiterten Gastrektomie, sowie einer distalen Ösophagusresektion [9]. Des Weiteren
sollte eine D2-Lymphadenektomie erfolgen, welche die regionären Magenlymphknoten (D1), sowie Lymphknoten im Bereich des Truncus coeliacus und der Milzgefäße umfasst. Bei befallenen Lymphknoten im Milzhilus sollte eine Splenektomie erfolgen. Ein entsprechendes D2-Lymphadenektomieresektat sollte mindestens 25 Lymphknoten enthalten. Um die N-Klassifikation (pN0) pathologisch zu sichern sind 16 Lymphknoten gefordert [10, 11].

**Perioperative Chemotherapie**

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


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

Da in beiden Studien nur wenige Patienten über 70 Jahren eingeschlossen wurden, das mediane Erkrankungsalter aber zwischen 70 und 75 Jahren liegt, können die Ergebnisse nicht verallgemeinert werden, weshalb ein Einsatz der Schemata bei über 70-Jährigen einer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bedarf. Prinzipiell sprechen die Daten für einen Einsatz einer perioperativen Therapie beim Magenkarzinom sowie bei AEG in höheren Stadien. Es wurde jedoch in keiner Studie eine Trennung der Ergebnisse zwischen den verschiedenen Tumorentitäten vorgenommen, was wiederum für die AEG-Tumoren nur zu einer „sollte“-Empfehlung in der S3-Leitline führte.
Für eine alleinige adjuvante Therapie, ohne vorhergehendene neoadjuvante Therapie, spricht nur eine R1-Resektion oder eine nicht ausreichende Lymphadenektomie. Generell sollen perioperative Konzepte angestrebt werden, da der postoperative Allgemeinzustand der Patienten oft schlecht ist [12, 14], was eine adjuvante Fortsetzung der Therapie gefährden könnte. Zu dem zeigt sich ein höherer Überlebensvorteil nach perioperativer Therapie, als nach alleiniger adjuvanter Chemotherapie.

**Radiochemotherapie**


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

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

1.2.2 Palliative Therapieansätze

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


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

2 Zielstellung


Es folgten zahlreiche Studien zur Evaluation von verschiedenen Chemotherapeutika in Kombination mit Fluorpyrimidinen und Cisplatin, darunter Anthracykline (Mitomycin, Doxorubicin und Epirubicin), Metotrexat und Etoposid, woraus sich als Standardtherapie eine Kombination aus 5-FU, Cisplatin mit oder ohne Epirubicin ergab [45]. Nach den beschriebenen guten Erfahrungen mit der Kombinationstherapie untersuchte die Studiengruppe um Van Cutsem et al. in der V325-Studie [2] eine Dreifachkombination von Docetaxel, Cisplatin und 5-FU (DCF-Schema) im Vergleich zu Cisplatin und 5-FU (CF) allein. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Ansprechrate, im Sinne von partieller und kompletter Remission, der medianen Zeit bis zur Tumorprogression und des Gesamtüberlebens für die Dreifachkombiantion. Diese Erfolge wurden jedoch von einer deutlich erhöhten Rate an schweren Toxizitäten begleitet. Vor allem die Anzahl an komplizierten Leukopenien mit febriler Neutropenie (29% DCF vs. 12% CF) spricht für eine hohe Komplikationsrate.


3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign und teilnehmende Zentren

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

3.2 Sponsoren

Nach AMG:
Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg

Kommerzielle Sponsoren:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Roche Deutschland Holding GmbH

3.3 Teilnehmende Zentren

CAMPUS VIRCHOW-KLINIKUM Charité Centrum 14
Medizinische Klinik
Abt. Hämatologie u. Onkologie
Dr. med. Peter Thuss-Patience
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Klinikum Esslingen
Klinik f. Onkologie, Gastroent. und Allgem. Innere Medizin
Prof. Dr. med. Michael Geißler
Hirschlandstr. 97
73730 Esslingen

Klinikum Fulda
Schmerzzentrum und Palliativzentrum
Prof. Dr. med. Heinz-Gert Höffkes
Pacelliiallee 4
36043 Fulda
Universitätsklinikum Halle
Klinik f. Innere Medizin IV
Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schmoll
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle

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

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

Universitätsmedizin Johannes Gutenberg Universität
I. Medizinische Klinik
Dr. med. habil. Markus Möhler
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

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

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

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

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

3.5 Patientenauswahl

Der Einschluss der Patienten setzte die Erkrankung an einem fortgeschrittenen oder
metastasierten Magenkarzinom oder Adenokarzinom des gastroösophagealen Über-
gangs voraus. Alle Patienten mussten adäquat über ihre Diagnose und die Tragweite
der Studie aufgeklärt sein und alle Ein- und Ausschlusskriterien bedienen. Bei Karzinomen
des gastroösophagealen Übergangs musste ein Adenokarzinom vorliegen. Mehrere Studien prüften das Ansprechen von lokalisierten und fortgeschrittenen
[46] Adenokarzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs unter
einer Chemotherapie für Adenokarzinome des Magens. Hier konnten jeweils zumindest
gleichwertige Ansprechraten nachgewiesen werden.

3.5.1 Ein- und Ausschlusskriterien

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

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

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>ECOG-Leistungsstaus</th>
<th>Karnofsky-Index (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>100 Normalzustand, keine Beschwerden keine Manifeste Erkrankung</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>90 Minimale Krankheitssymptome</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>80 Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>70 Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich alleine versorgen</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>60 Gelegentliche fremde Hilfe</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>50 Krankenpflegerische und ärztliche Hilfe, nicht dauernd bettlägerig</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>40 Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>30 Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>20 Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>10 Moribund, Krankheit schreitet schnell fort</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>0 Tod</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 3.5.2 Studienende und Weiterbehandlung

#### Studienende

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

3.6 Untersuchungen

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

3.6.1 Vor Studienbeginn (Screening)


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

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


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

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

3.6.3 Abschlussuntersuchungen

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

3.6.4 Follow up

Die Tumornachsorge erfolgte alle drei Monate ± 28 Tage nach Abschluss der Therapie bis zum Tod des Patienten. Die Dokumentation und Auswertung dieser Daten fand außerhalb dieser Promotion statt. Die Daten dienen vor allem der Bestimmung des Gesamtüberlebens (Overall Survival) und des 5-Jahresüberlebens, um eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu ermöglichen.
Im folgenden Abschnitt ist der Untersuchungsplan noch einmal detailliert aufgeführt:

**Innerhalb von 28 Tagen vor Therapiebeginn:**
- CT Abdomen,
- Röntgen-Thorax (bei Verdacht auf pulmonale Metastasen zusätzlich Thorax-CT),
- Skelettszintigraphie/Röntgen bei Verdacht auf ossäre Metastasierung,
- cranialles CT bei Verdacht auf ZNS-Metastasen

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

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

Untersuchungen während eines Zyklus (Tag 8)

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

Tumorassessment

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

Abschlussuntersuchungen

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

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

3.7.1 Behandlungsplan


Tabelle 7: Behandlungsplan

<table>
<thead>
<tr>
<th>Chemotherapeutikum</th>
<th>Verabreichungsart</th>
<th>Verabreichungszeitpunkt</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Docetaxel: 35 mg/m²</td>
<td>i.v. über 1 Stunde</td>
<td>Tag 1 und Tag 8</td>
</tr>
<tr>
<td>Oxaliplatin: 70 mg/m²</td>
<td>i.v. über 2 Stunden</td>
<td>Tag 1 und Tag 8</td>
</tr>
<tr>
<td>Capecitabin: 800 mg/m² p.o</td>
<td>p.o. zweimal täglich</td>
<td>Tag 1 abends bis Tag 15 morgens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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


3.7.2 Begleit- und Supportivtherapie

Die Begleit- und Supportivtherapie diente der Vorbeugung und der Behandlung von unerwünschten Wirkungen der Studienmedikation.
Prophylaktische antiemetische und antiallergische Therapie


Diarrhö


Neutropenie

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

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


3.8.1 Unerwünschte Ereignisse (UE)


Die Abstufung dieser Ereignisse erfolgte gemäß Tabelle 8.

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

Tabelle 8: Abstufung unerwünschter Ereignisse
Die Dokumentation umfasste die Art des Ereignisses, Beginn, Dauer, Ausprägung/Schweregrad und Kausalität. Labordaten, die außerhalb des Normbereichs lagen, wurden bei entsprechender Relevanz ebenfalls als unerwünschtes Ereignis erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, wurden bis zum Abklingen oder bis zur Stabilisierung zu verfolgt.

3.8.2 Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)

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

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

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

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

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

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

Dosiseskalation von Capecitabin

Wenn die Behandlung mit Capecitabin nach Abbruch der Therapie mit Oxaliplatin und Docetaxel fortgeführt wurde, erfolgte zunächst keine Dosissteigerung für einen Zyklus. Danach konnte, wenn keine Toxizitäten vom Schweregrad 2-4 vorlagen, eine zuvor, wegen Toxizitäten reduzierte Dosis, von 75% auf 100% erhöht werden bzw. von 50% auf 75% und im danach folgenden Zyklus bei Fehlen von Toxizitäten ggf. von 75% auf 100%.
Hämatologische Toxizitäten
Traten hämatologische Toxizitäten, wie Thrombozytopenie und Neutropenie zu Beginn oder während eines Chemotherapiezyklus auf, wurden sowohl Docetaxel, Oxaliplatin und Capecitabin pausiert, bis die Kriterien in Tabelle 9 zur Weiterführung der Chemotherapie erreicht waren.

Tabelle 9: Dosismodifikation beim Auftreten hämatologischer Toxizitäten

<table>
<thead>
<tr>
<th>Toxizität</th>
<th>CTC-Grad *</th>
<th>Weiterführung der Chemotherapie</th>
<th>Dosisreduktion</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Neutropenie</td>
<td>2°</td>
<td>Ja</td>
<td>Nein</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>3°</td>
<td>Ja, wenn ANC &gt; 1,5/nl</td>
<td>Nein</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>4°</td>
<td>Ja, wenn ANC &gt; 1,5/nl</td>
<td>Docetaxel 75%</td>
</tr>
<tr>
<td>Thrombozytopenie</td>
<td>2°</td>
<td>Ja</td>
<td>Nein</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>3°</td>
<td>Ja, wenn PLT &gt; 100 /nl</td>
<td>Nein</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>4°</td>
<td>Ja, wenn PLT &gt; 100 /nl</td>
<td>Docetaxel 75%</td>
</tr>
</tbody>
</table>

ANC: Absolute Neutrophile Count; PLT: Platelets (Thrombozyten)
*zu Zyklusbeginn

Peripher sensorische Neuropathie
Niereninsuffizienz

Cockroft-Gault-Formel:

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

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

Andere Toxizitäten
Tabelle 10: Dosismodifikation beim Auftreten anderer Toxizitäten

<table>
<thead>
<tr>
<th>Nebenwirkung</th>
<th>CTC 2°</th>
<th>CTC 3°</th>
<th>CTC 4°</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Erstes Auftreten</td>
<td>Rückbildung auf Grad 0-1 abwarten, dann 100% der ursprünglichen Capecitabin-, Docetaxel und Oxaliplatin-Dosis.</td>
<td>Rückbildung auf Grad 0-1 abwarten, dann 75% der ursprünglichen Capecitabin-, Docetaxel und Oxaliplatin-Dosis.</td>
<td>Studienbehandlung abbrechen</td>
</tr>
<tr>
<td>Zweites Auftreten</td>
<td>Rückbildung auf Grad 0-1 abwarten, dann 75% der ursprünglichen Capecitabin-, Docetaxel und Oxaliplatin-Dosis.</td>
<td>Rückbildung auf Grad 0-1 abwarten, dann 50% der ursprünglichen Capecitabin-, und Oxaliplatin-Dosis.</td>
<td>Docetaxel absetzen Studienbehandlung abbrechen</td>
</tr>
<tr>
<td>Drittes Auftreten</td>
<td>Rückbildung auf Grad 0-1 abwarten, dann 50% der ursprünglichen Capecitabin-, und Oxaliplatin-Dosis. Docetaxel absetzen</td>
<td>Studienbehandlung abbrechen</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Viertes Auftreten</td>
<td>Studienbehandlung abbrechen</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
3.9 Beurteilung der Wirksamkeit


3.9.1 Messmethoden

Remissionsbeurteilung


Messbare Läsionen

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

Nicht messbare Läsionen

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

Es musste mindestens eine messbare Läsion vorliegen um eine messbare Erkrankung zu definieren. Alle Ausgangsbewertungen sollten so kurz wie möglich vor Behandlungsbeginn vorgenommen werden, in dieser Studie innerhalb von vier Wochen vor Einschluss.
Schnittbilddiagnostik
CT und MRT sind die bewährtesten, derzeit verfügbaren und reproduzierbaren Methoden zur Messung von Zielläsionen, die zur Beurteilung des Ansprechens ausgewählt wurden. Sie waren somit die Verfahren erster Wahl.

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

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

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

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

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


3.9.3 Ansprechkriterien

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

**Beurteilung der Zielläsionen**

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

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Zielläsionen</th>
<th>Nicht-Zielläsionen</th>
<th>Neue Läsionen</th>
<th>Ansprechen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>CR</td>
<td>CR</td>
<td>Nein</td>
<td>CR</td>
</tr>
<tr>
<td>CR</td>
<td>PR/SD</td>
<td>Nein</td>
<td>PR</td>
</tr>
<tr>
<td>PR</td>
<td>Keine PD</td>
<td>Nein</td>
<td>PR</td>
</tr>
<tr>
<td>SD</td>
<td>Keine PD</td>
<td>Nein</td>
<td>SD</td>
</tr>
<tr>
<td>PD</td>
<td>Jede</td>
<td>Ja/Nein</td>
<td>PD</td>
</tr>
<tr>
<td>Jede</td>
<td>PD</td>
<td>Ja/Nein</td>
<td>PD</td>
</tr>
<tr>
<td>Jede</td>
<td>Jede</td>
<td>Ja</td>
<td>PD</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Symptomatische Verschlechterung

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

Häufigkeit der Neubeurteilung des Tumors


Bestätigende Messungen und Ansprechdauer

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

Ansprechdauer insgesamt

Die Ansprechdauer insgesamt wurde ab dem Zeitpunkt gemessen, zu dem die Messkriterien für komplettes oder partielles Ansprechen erfüllt waren, bis zu dem Zeitpunkt, an dem erstmals das Rezidiv oder die Progression der Erkrankung objektiv dokumentiert wurde.
Dauer des stabilen Zustands
Der Zustand wurde ab Behandlungsbeginn durch Messung der Läsionen kontrolliert und bis zu dem Zeitpunkt als stabil bezeichnet, an dem die Kriterien für eine Progression erfüllt waren.

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

3.10 Biometrische Planung und Auswertung

3.10.1 Hypothesen und Fallzahlplanung
Es handelt sich um eine Phase II-Studie, mit der die Effektivität einer innovativen Chemotherapiekombination, bestehend aus den Zytostatika Docetaxel, Oxaliplatin und Capecitabin, im Hinblick auf eine zukünftige Erprobung im Rahmen einer umfangreichen Phase-III-Studie abgeschätzt werden soll. Als primäres Zielkriterium dient hierbei die progressionsfreie Rate nach sechs Monaten (PFSR@6). Diesem Endpunkt wird der Vorzug gegenüber der objektiven Remissionsrate gegeben, da in rein palliativer Situation bei einem Tumor mit derart ungünstiger Prognose auch eine Stabilisierung des Tumorvolumens über einen längeren Zeitraum für den Patienten einen Gewinn darstellt.

Betrachtet man etablierte Chemotherapiekombinationen, bestehend aus einem Fluoropyrimidin und einem Platin-Derivat, zeigen sich beim inoperablen Magenkarzinom progressionsfreie Raten nach sechs Monaten von etwa 40%. Darauf basierend ließen sich die Alternativ- und Nullhypothese, sowie die, für die Fallzahlplanung benötigten, α- und β-Fehler aufstellen.

Nullhypothese:
Die Kombinationschemotherapie aus Capecitabin, Oxaliplatin und Docetaxel ist weniger effektiv, als etablierte Chemotherapiekombinationen aus einem Fluoropyrimidin und einem Platin-Derivat. Somit würde die Therapie mit der hier zu prüfenden Kombination TEX als nicht ausreichend effektiv angesehen, wenn die PFSR@6 bei 40% oder weniger läge.
Alternativhypothese:
Die Kombinationschemotherapie aus Capecitabin, Oxaliplatin und Docetaxel ist mindestens genauso effektiv, wie etablierte Chemotherapiekombinationen aus einem Fluorpyrimidin und einem Platinderivat. Die experimentelle Therapie würde als sehr aussichtsreicher Kandidat für eine weitere Erprobung (z.B. in einer vergleichenden Phase-III-Studie) angesehen, wenn die PFSR@6 55% oder mehr betrüge.

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

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


3.10.2 Statistische Methoden
Auswertungskategorien
Für die statistische Auswertung wurden zwei verschiedene Methoden angewendet. Zum einen die „Intent-to-treat“-Analyse und zum anderen die „Per-Protocol“-Analyse. „Intent-to-treat“ bedeutet, dass die Daten aller Patienten, die mit der Absicht zur Behandlung in die Studie eingeschlossen wurden, auch ausgewertet werden, unabhängig davon, ob die Therapie planmäßig verabreicht werden konnte. Im Sinne dieses Prinzips, basiert die Berechnung der PFSR primär auf allen aufgenommenen Patienten. Für die Toxitätsauswertung gingen alle Patienten, die mindestens eine Chemotherapieapplikation erhielten in die Auswertung ein.

Im Gegensatz dazu steht die „Per-Protocol“-Analyse, bei der lediglich die Patienten ausgewertet werden, die auch tatsächlich protokollgemäß behandelt wurden. Für eine Auswertbarkeit "Per-Protocol" bzgl. des primären Zielkriteriums war die vollständige Applikation von mindestens zwei Zyklen der Chemotherapiekombination erforderlich.
es sei denn, die Behandlung musste wegen eines massiven frühen Progresses abgebrochen werden.

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

3.11 Datenschutz, Qualitätssicherung und Ethikkommission

Datenmanagement

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

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

4.1 Patientencharakteristika und verabreichte Zyklen

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

**Patientencharakteristika**


Tabelle 12: Patientencharakteristika

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

Verabreichte Zyklen
Tabelle 13: Gründe für Studienabbruch

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

PD: progressive disease, SAE: severe adverse event
4.2 Toxizität

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

Unerwünschte Ereignisse (AE)

Abbildung 1: Grad 3/4 UAE
Tabelle 14: Unerwünschte Ereignisse

<table>
<thead>
<tr>
<th>Unerwünschte Wirkungen</th>
<th>Alle Grade</th>
<th>Grad 3/4</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>N</td>
<td>%</td>
</tr>
<tr>
<td>Neutropenie</td>
<td>7</td>
<td>13</td>
</tr>
<tr>
<td>Febrile Neutropenie</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>Anämie</td>
<td>10</td>
<td>19</td>
</tr>
<tr>
<td>Infektion</td>
<td>23</td>
<td>43</td>
</tr>
<tr>
<td>Fatigue/Asthenie</td>
<td>38</td>
<td>70</td>
</tr>
<tr>
<td>Diarrhö</td>
<td>43</td>
<td>80</td>
</tr>
<tr>
<td>Nausea</td>
<td>42</td>
<td>78</td>
</tr>
<tr>
<td>Vomitus</td>
<td>24</td>
<td>44</td>
</tr>
<tr>
<td>Anorexie</td>
<td>20</td>
<td>37</td>
</tr>
<tr>
<td>Hand-Fuß-Syndrom</td>
<td>26</td>
<td>48</td>
</tr>
<tr>
<td>Neurotoxizität</td>
<td>35</td>
<td>65</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE)


Tabelle 15: Schwere unerwünschte Ereignisse

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


4.3.1 Ansprechraten


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

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

4.3.2 Progressionsfreies Überleben

Primärer Endpunkt der Studie war die Rate des progressionsfreien Überlebens nach sechs Monaten. Wie Tabelle 17 zeigt, waren nach sechs Monaten noch 56,3% der Patienten ohne Progression, d.h. es konnte ein kompletter oder partieller Tumorrückgang oder zumindest eine stabile Erkrankung erreicht werden. Die Studie ist somit positiv im
Sinne der Hypothese, die eine minimale PFSR@6 von 55% fordert (3.10.1). Dies wird in der Diskussion (Abschnitt 5) ausführlicher erörtert.

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

**4.3.3 Gesamtüberleben**

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

**Tabelle 17: Überlebensraten**

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

**PFSR@6 = 56,3% → Studie positiv im Sinne der Hypothese!**
Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meyer [52]


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

Abbildung 2: Überlebenszeitanalyse für medianes progressionsfreies Überleben

Abbildung 2 zeigt das progressionsfreie Überleben aufgetragen gegenüber der Zeit. Es zeigt sich ein steiler Kurvenabfall bis etwa 80% der Patienten in ein progressives Erkrankungsstadium übergehen und damit nicht mehr unter Risiko stehen. Danach flacht sich die Kurve stark ab, was jedoch nicht gleichbedeutend ist mit einer Stagnation der Progression nach etwa 300 Tagen, sondern die geringe Patientenzahl und die daraus resultierende Ungenauigkeit der Analyse widerspiegelt.
Der vordere Teil der Kurve lässt jedoch recht zuverlässige Prognosen für Progressionsfreiheit zu. Es zeigt sich eine 50%-ige Wahrscheinlichkeit für Progressionsfreiheit nach 208 Tagen.

Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse für medianes Gesamtüberleben

5 Diskussion


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

Patientenkollektive
Tabelle 18 Literaturübersicht Patientencharakteristika

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

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

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


**Behandlungspläne**

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

**Tabelle 19: Übersicht zu Behandlungsplänen**

<table>
<thead>
<tr>
<th>DCF</th>
<th>FLOT</th>
<th>T-PLF</th>
<th>DOC</th>
<th>TEX</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>D 75 mg/m²</td>
<td>D 50 mg/m²</td>
<td>D 50/40 mg/m²</td>
<td>D 35 mg/m²</td>
<td>D 35 mg/m²</td>
</tr>
<tr>
<td>Tag 1</td>
<td>Tag 1</td>
<td>Tag 1,15,29</td>
<td>Tag 1+8</td>
<td>Tag 1+8</td>
</tr>
<tr>
<td>Cis 75 mg/m²</td>
<td>O 85 mg/m²</td>
<td>Cis 50/40 mg/m²</td>
<td>O 50 mg/m²</td>
<td>O 70 mg/m²</td>
</tr>
<tr>
<td>Tag 1</td>
<td>Tag 1</td>
<td>Tag 1,15,29</td>
<td>Tag 1+8</td>
<td>Tag 1+8</td>
</tr>
<tr>
<td>5-FU 1000 mg/m² Tag 1-5</td>
<td>5-FU 2600/m²</td>
<td>5-FU 2000 mg/m²</td>
<td>C 750 mg/m²</td>
<td>C 800 mg/m²</td>
</tr>
<tr>
<td>Tag1</td>
<td>Tag1,18,15,22,29,36</td>
<td>über 10 Tage</td>
<td>über 15 Tage</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ZL: 4 Wochen</td>
<td>ZL: 2 Wochen</td>
<td>ZL: 8 Wochen</td>
<td>ZL: 3 Wochen</td>
<td>ZL: 3 Wochen</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

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


Das DOC-Schema von Anderson et al. [55] ist wie das TEX-Schema eine Kombination von Docetaxel, Oxaliplatin und Capecitabin. Die beiden Regime unterscheiden sich zum einen in der Oxaliplatindosis, die mit 300 mg/m² kumulativ nach acht Wochen dem FLOT-Schema ähnelt und im Vergleich zum TEX-Schema mit 420 mg/m² vergleichsweise gering dosiert ist. Auch in der Capecitabindosis zeigen sich deutliche Unterschiede. Auch hier ist das TEX-Schema deutlich höher dosiert, was durch die etwas höhere Tagesdosis und durch die längere Einnahmedauer, bei gleicher Zykluslänge bedingt ist.

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

| Tabelle 20: Kumulative Gesamtdosis nach acht Wochen |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                | DCF             | FLOT            | T-PLF           | DOC             | TEX             |
| D 150 mg/m²    | D 200 mg/m²    | D 150/120 mg/m² | D 210 mg/m²    | D 210 mg/m²    |
| Cis 150 mg/m²  | O 340 mg/m²    | Cis 150/120 mg/m² | O 300 mg/m²    | O 420 mg/m²    |
| 5-FU 10.000 mg/m² | 5-FU 10.400/m² | 5-FU 12.000 mg/m² | C 45.000 mg/m² | C 75.000 mg/m² |
| L 800 mg/m²    | L 3000/1200 mg/m² | mg/m²           | mg/m²           | mg/m²           |

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

Betrachtet man die Behandlungspläne der verschiedenen Schemata nach der ambulanten Durchführbarkeit, zeigt sich beim DCF-Schema mit einer fünf-tägigen 5-FU-Dauerinfusion der längste Klinikaufenthalt von mindestens sechs Tagen. Bei FLOT und T-PLF ist ebenfalls für die 5-FU-Gabe als 24h-Dauerinfusion eine stationäre Aufnahme
nötig, die sich auf minimal 2 Tage ausdehnt. Lediglich das DOC- und das TEX-Schema sind komplett ambulant durchführbar, da Docetaxel und Oxaliplatin als ein- bis zweiseitündige Infusion verabreicht werden. Die Capecitabineinnahme erfolgte zu Hause zu den Mahlzeiten, was den Patienten, solang sie sich in ausreichendem Gesundheitszustand befanden, eine ungestörte Therapie im häuslichen Umfeld ermöglichte.

**Wirksamkeit**


**Tabelle 21: Vergleich zur Wirksamkeit**

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

*Regime: siehe Abkürzungsverzeichnis; nk: not known*


Die Ansprechraten der DOC- und der TEX-Studie lagen mit 43% im Mittelfeld, jedoch mehr als 10% unterhalb der FLOT-Studie.
Wenn man von einer schlechteren Ansprechrate auf eine schlechtere Wirksamkeit der Kombinationstherapie schließen wollte, so müsste sich dies auch in den Überlebensdaten widerspiegeln. Vergleicht man jedoch die Daten für das mediane progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben, zeigt sich ein Vorteil für die TEX-Studie. Mit einem mPFS von 6,9 Monaten und einem mOS von 13 Monaten liegen die Daten über denen der DCF (TTP 5,6 Monate; mOS 9,2 Monate)- und FLOT-Studie (mPFS 5,2 Monate; mOS 11,1 Monate). Gründe hierfür könnten zunächst in einer günstigeren Kombination der Chemotherapeutika liegen. Die lang andauernde Einnahme von Capecitabin (15 Tage durchgehend pro Zyklus), welches vor allem eine Wachstumshemmung verursacht, könnte den positiven Einfluss auf das mPFS erklären. Außerdem ist denkbar, dass die Möglichkeit der ambulanten Therapie einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität und den Überlebenswillen bewirkt und somit auch einen Beitrag zum verlängerten Gesamtüberleben leistet. Auf die Untersuchung der Lebensqualität wird am Ende der Diskussion noch genauer eingegangen.

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

**Toxizität**

Tabelle 22: Übersicht zu Toxizitäten

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

Regime: siehe Abkürzungsverzeichnis; nk: not known


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

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

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

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

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

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


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


7 Literaturverzeichnis


49. NCI-CTCAE V. 3.0: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/codes_values.htm#ctc


8 Thesen

1. Das Magenkarzinom und Karzinome des gastroösophagealen Übergangs haben in fortgeschrittenen und metastasierten Stadien eine schlechte Prognose.

2. Untersuchungen konnten in palliativen Stadien der Erkrankung einen Vorteil der Chemotherapie gegenüber der alleinigen supportiven Therapie zeigen.

3. Die Kombinationstherapie ist der Monotherapie überlegen.


5. In Phase-II-Studien konnte eine hohe Aktivität für eine Kombinationstherapie mit Docetaxel, Cisplatin und 5-FU (DCF-Schema) gezeigt werden, welche jedoch von hohen Toxizitätsraten begleitet war.


7. Zur Verbesserung der ambulanten Durchführbarkeit wurde in dieser Studie eine Kombination von Docetaxel, Oxaliplatin und Capecitabin erprobt.

8. Eine vorgeschaltete Phase-I-Studie konnte für diese Studie die optimale Dosierung von Docetaxel 35 mg/m², Oxaliplatin 70 mg/m² am ersten und achten Tag, sowie 800 mg/m² Capecitabin zweimal täglich über 15 Tage (TEX-Schema), ermitteln.


10. Als primärer Endpunkt wurde die Rate des progressionsfreien Überleben nach sechs Monaten (PFSR@6) gewählt. Zum erreichen der Alternativhypothese war eine PFSR@6 von mind. 55% nötig.
11. In die Phase-II-Studie wurden insgesamt 56 Patienten mit Karzinom des Magens (59%) oder des gastroösophagealen Übergangs (41%) eingeschlossen, wovon 55 zur Auswertung zur Verfügung standen und wurden nach dem TEX-Schema behandelt.

12. Es zeigte sich ein gut beherrschbares Toxizitätsprofil. Gerade die Rate an ferbilen Neutropenien lag mit 2% sehr niedrig. Im Vergleich zu ähnlichen Therapieregimen war jedoch die Rate Grad 3 und 4 mit 30% erhöht.

13. Es ergab sich eine PFSR@6 von 56,3%. Die Studie ist damit positiv im Sinne der Hypothese.

14. Die Gesamtansprechraten (ORR) lag mit 43% im Vergleich zu ähnlichen Studien im Mittelfeld und konnte damit die Aktivität der Substanzen bei den getesteten Patienten bestätigen.


17. Die ambulante Durchführbarkeit wurde bestätigt und sollte durch eine Lebensqualitätsanalyse in weiteren Studien untermauert werden.
Lebenslauf

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

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

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

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

Berufstätigkeit
seit März 2011: Assistenzärztin für Strahlentherapie
Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau
Selbstständigkeitserklärung


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


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

Zwickau, den 06.04.2013

______________________
(Franziska Winkler)
Danksagung

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

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