

Pressemitteilung

Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt a. M.

Ricarda Wessinghage

15.09.2006

<http://idw-online.de/de/news175457>

Forschungsergebnisse, Wissenschaftliche Publikationen
Ernährung / Gesundheit / Pflege, Medizin
überregional

Bösartige Lebererkrankungen: Aussicht auf neue Therapieoption mit Gemcitabin

Frankfurter Forscher belegen nach Phase I-Studie gute Verträglichkeit von Gemcitabin bei selektiver intraarterieller Applikation

In einer Studie zur Effektivität und Tolerabilität von Gemcitabin mittels der selektiv intraarteriell applizierten Chemotherapie liefern Forscher des Frankfurter Universitätsklinikums im Rahmen eines Phase I-Projektes wichtige Erkenntnisse über die Verträglichkeit und Wirkung von Gemcitabin bei Lebermetastasen von Pankreaskarzinomen und inoperablen Gallenwegskarzinomen. Die Studie, jüngst im "Journal of Cancer Research and Clinical Oncology" veröffentlicht*, wurde von Professor Dr. Thomas J. Vogl, Direktor des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Klinikum der J.W. Goethe-Universität Frankfurt am Main, geleitet. Die Forschungsgruppe konnte erstmals belegen, dass die intraarterielle Anwendung von Gemcitabin in einer höheren Dosis als die bisher empfohlenen 1.000 mg/m²**, insbesondere kombiniert mit Mikrosphären, gut verträglich ist. Gemcitabin zeitigt bemerkenswerte Ergebnisse besonders bei Patienten mit Lebermetastasen, die nicht mehr auf eine systemische Chemotherapie ansprechen oder deren Krankheitszustand eine solche nicht mehr zulässt.

Bösartige Lebererkrankungen gehören zu den weltweit am meisten verbreiteten Tumoren. Von allen Organen ist die Leber am häufigsten von Tumoren betroffen. Dies gilt sowohl für Primärtumore der Leber als auch für die Ausbildung von Metastasen, deren Ursprung Krebsherde anderer Organe sind. Aufgrund der in den meisten Fällen sehr spät auftretenden Symptome, erfolgt die Diagnose eines Lebertumors in der Regel erst, wenn die Tumorbildung für eine kurative Resektion bereits zu weit fortgeschritten und eine Heilung nicht mehr möglich ist. Besonders für Patienten mit Leberkrebs sind die Prognosen häufig schlecht. Nur fünf Prozent aller Lebermetastasen lassen sich mit einer Heilungschance chirurgisch entfernen, dies bei einer 25- bis 35-prozentigen Wahrscheinlichkeit, dass der Patient noch weitere fünf Jahre lebt. Die interventionelle Radiologie behandelt hier palliativ. Die Frankfurter Phase I-Studie untersucht mit der gezielten selektiven intraarteriellen Injektion ein Chemotherapieverfahren für Patienten, bei denen eine systemische Chemotherapie nicht mehr anspricht. Dieses Therapieverfahren stellt somit kein Standardverfahren dar.

Selektive intraarterielle Chemotherapie: die zehnfache bis hundertfache Konzentration einer systemischen Therapie

Mittels der sehr gezielt angesetzten, selektiven intraarteriellen Injektion konzentriert die interventionelle Radiologie eine Chemotherapie möglichst auf die befallene Tumorregion, um unerwünschte systemische Nebenwirkungen für die gesunden Areale zu beschränken. Zudem eignet sich diese Methode besonders zur Kontrolle und - im Idealfall - zur Verminderung isolierter Lebermetastasen und Primärtumoren in der Leber, deren Ursprung nicht distante Metastasen sind. Um den lokalen Wirkungsgrad regionaler intraarteriell applizierter Chemotherapieverfahren zu steigern, greift die interventionelle Radiologie im Bedarfsfall auf zusätzliche Verfahren zurück. Zu nennen sind hier die intraarterielle chemotherapeutische Durchflutung des Tumors durch Chemoperfusion und die Blockade arterieller Versorgungskanäle wie Leberarterie und Gallenwegsgefäße mit Hilfe von Mikrosphären. Diese, auch Embolisate genannt, blockieren Versorgungskanäle und verhindern die Durchblutung des Tumors.

Die selektive arterielle Injektion von Chemotherapeutika erfolgt gezielt tumoral und macht im Gegensatz zur systemischen Chemotherapie Injektionen möglich, die das zehnfache bis 100-fache der Konzentration einer systemischen Therapie betragen. Sehr gute Ansprechraten bei intraarteriellen Injektionen konnten mehrere Studien bereits belegen (Falconi et al. 1999; Kemeny et al. 1999; Zaloudik et al. 1997)*. In Studien mehrerer Forschungsgruppen weltweit hat sich in diesem Kontext das relativ neue Gemcitabin als chemotherapeutischer Wirkstoff neben Epirubicin und Cisplatin etabliert. Mehrere Studien konnten bereits die Vorteile und Überlegenheit von Gemcitabin gegenüber anderen Zytostatika belegen. Dies gilt besonders für seine positive Wirkung gegenüber tumorbedingten Symptomen.

Gemcitabin: mildere toxische Eigenschaften und bessere Kontrolle der Nebenwirkungen

Es herrscht eine kontroverse Diskussion um die intraarterielle selektive Chemotherapie bei Patienten mit Lebermetastasen. Dies nahm die Forschungsgruppe des Frankfurter Uniklinikums für ihre klinische Studie zum Anlass, Erkenntnisse über die maximal verträgliche Dosis (MTD) von Gemcitabin bei Patienten mit Lebermetastasen eines Pankreaskarzinoms und bei Gallenwegskarzinomen in der Leber zu gewinnen. Die Studie wurde in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe A erhielt Gemcitabin ohne Mikrosphären, bei einer Dosis von maximal 1.400 mg/m². Gruppe B erhielt zusätzlich Mikrosphären, bei einer maximalverträglichen Dosis (MTD) bis zu 1.800 mg/m². Die Frankfurter Forscher testeten 24 Patienten mit Gemcitabin, die eine Gruppe mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren, die andere von 62 Jahren. 17 Patienten hatten ein Gallenwegskarzinom innerhalb der Leber, sieben Personen litten bereits an Lebermetastasen eines Pankreaskarzinoms.

Als "statistisch signifikant" beurteilen die Autoren, dass für die Gruppe B mit Mikrosphären-Einsatz ein Wert von durchschnittlich 6,8 für die Zeit bis zur Tumorprogression und eine durchschnittliche Überlebensrate von 20,2 Monaten ermittelt werden konnte. Hingegen ergab die Studie für Gruppe A Werte von 4,2 für die Zeit bis zur Progression und eine durchschnittliche Überlebensrate von 13,5 Monaten. Grund für die Auswahl von Testpersonen mit Lebermetastasen eines Pankreaskarzinoms und Gallenwegskarzinom war die ähnliche Histopathologie. Alle getesteten Patienten hatten bereits vor der Studie eine systemische Chemotherapie erhalten, die entweder keine Wirkung zeitigte oder aufgrund der fortschreitenden Krankheit gestoppt werden musste.

Ferner heben die Autoren für Gemcitabin eine mildere toxische Eigenschaft hervor, weshalb sich dieses Mittel besonders für ältere Patienten eigne. Nebenwirkungen seien besser kontrollierbar. Die für die Chemotherapie gängigen Begleiterscheinungen wie Haarausfall, schwere Übelkeit und Erbrechen sowie Schleimhautentzündungen blieben bei Gemcitabin aus. Dass dies auch für den kombinierten Einsatz von Gemcitabin mit zielgerichteten Wirkstoffen wie Trastuzumab, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren und anderen gelte, müsse sich über den weiteren Studienverlauf noch zeigen. Gegenüber Vergleichspräparaten ist Gemcitabin aufgrund guter Ansprechraten und Überlebensraten eindeutig überlegen bei Lebermetastasen eines Pankreaskarzinoms. Auch die Anwendung von Gemcitabin beim Gallenwegskarzinom zeigte gute Ergebnisse. Unerwünschte Nebenwirkungen wie Infektionen aufgrund einer Knochenmarksdepression und Blutungen sind eher selten. Die häufigste Form der unerwünschten Nebenwirkung ist die Knochenmarksdepression, die aber in den therapiefreien Intervallen schnell reversibel ist.

Gemcitabin in höheren Dosen: Systemische Nebenwirkungen fallen geringer aus

Die Studie der Forschungsgruppe um Professor Vogl demonstriert, dass höhere Dosen als die in vorherigen Studien empfohlenen 1.000 mg/m² wiederholt intraarteriell verabreicht werden können und gut verträglich sind. Die Studie hebt hervor, dass bei der Chemoembolisation eine erhöhte Verabreichungsmenge vergleichbare Verträglichkeit aufweist wie bei Chemoperfusion. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die langsamere, sequenzielle Verabreichung von Gemcitabin systemische Nebenwirkungen geringer ausfallen und erst dann auftreten lässt, wenn eine höhere Dosis verabreicht wurde. Dass die Chemoembolisation Vorzüge gegenüber der Chemoperfusion aufweist, liegt offenbar an der längeren Verweildauer zytostatischer Elemente von Gemcitabin in der betroffenen Organregion. Eine durchschnittliche

Überlebensrate von 20,2 Monaten für Patienten, die mit Chemoembolisaten behandelt wurden, liegt damit etwas über den Werten, die von anderen Forschungsgruppen in vorangegangenen Studien ermittelt wurden. "Angesichts des schwerwiegenden Krankheitszustands der hier untersuchten Patienten ist ein Therapieansatz vorzuziehen, der den Krankheitsverlauf möglichst lange stabil hält und dadurch die Lebensqualität des Patienten anhebt", erklärt Professor Vogl den Effekt des untersuchten Therapieansatzes. Denn dies sei weiterführender als "temporär eine Verbesserung der tumorspezifischen Symptomatik herbeizuführen, ohne dass dies aber zur Lebensverlängerung des Patienten führt", so Vogl weiter.

* Thomas J. Vogl, Wolfram Schwarz, Katrin Eichler, Kathrin Hochmuth, Renate Hammerstingl, Ursula Jacob, Albert Scheller, Stephan Zangos, Matthias Heller: Hepatic intraarterial chemotherapy with gemcitabine in patients with unresectable cholangiocarcinomas and liver metastases of pancreatic cancer: a clinical study on maximum tolerable dose and treatment efficacy; Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, doi: 10.1007/s00432-006-0138-0

**Zu beachten: Das IDW-System konnte bei der Übertragung dieses Artikels an insgesamt vier Stellen das Hoch-2-Zeichen in "m" nicht erkennen: "m2" bedeutet daher "m" im Quadrat.

Frankfurt am Main, 14. September 2006

Für weitere Informationen:

Prof. Dr. Thomas Vogl
Institut für Diagnostische und
Interventionelle Radiologie
Klinikum der J.W. Goethe-Universität Frankfurt/ Main
Fon (0 69) 63 01 - 72 77
Fax (0 69) 63 01 - 72 59
E-Mail t.vogl@em.uni-frankfurt.de
Internet <http://www.kgu.de/zrad/Diagnostik/index.htm>

Ricarda Wessinghage
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Klinikum der J.W. Goethe-Universität Frankfurt/ Main
Fon (0 69) 63 01 - 77 64
Fax (0 69) 63 01 - 8 32 22
E-Mail ricarda.wessinghage@kgu.de
Internet <http://www.kgu.de>