Furtulon (Doxifluridin) in der Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

P.		Drings ^a
A.		Calcanis ^b

^aThoraxklinik Heidelberg-Rohrbach der LVA Baden, Abteilung Innere Medizin – Onkologie ^bF. Hoffmann-La Roche AG, Grenzach, Abteilung Klinische Forschung

Sonderdruckbestellungen an: Prof. Dr. med. Peter Drings, Innere Medizin – Onkologie, Thoraxklinik der LVA Baden, Amalienstr. 5, D-6900 Heidelberg-Rohrbach

Furtulon (Doxifluridin) ist ein neues Fluoropyrimidin-Analog, welches besonders in der Tumorzelle unter dem Einfluß einer intrazellulären Pyrimidinphosphorylase 5-Fluorouracil abgibt [1]. In verschiedenen Tiermodellen erwies sich Doxifluridin dem 5-Fluorouracil in seiner antineoplastischen Wirkung überlegen [2]. Präklinische toxikologische Untersuchungen ergaben zusätzlich Hinweise auf einen erhöhten therapeutischen Index. Unter Standarddosierung weist das Doxifluridin das gleiche Toxizitätsspektrum auf wie das Fluorouracil, dessen Vorstufe es ist. Auf der Basis der experimentellen Daten und der Ergebnisse der klinischen Phase-I-Studie [3] wurde eine offene Phase-II-Studie durchgeführt, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieses Medikamentes beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom zu untersuchen.

Patienten und Methodik

44 Patienten mit histologisch bestätigtem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom in fortgeschrittenen Stadien wurden in die Studie aufgenommen. Ihre Charakteristika sind in der Tabelle I dargestellt. Das Doxifluridin wurde in der Dosis von 4 g/m² über einen Zeitraum von 60 min an 5 aufeinanderfolgenden Tagen infundiert. Die Therapie wurde 3 Wochen nach Behandlungsbeginn fortgesetzt. Bei zytostatisch vorbehandelten Patienten wurde die initiale Dosis auf 3 g/m² reduziert. Dosismodifikationen erfolgten entsprechend den Nebenwirkungen. Die Beurteilung der Therapie wurde nach den bekannten Kriterien der WHO [4] vorgenommen. Insgesamt wurden 152 5-Tages-Zyklen mit 3–4 g/m² Doxifluridine pro Tag (entsprechend 3 Zyklen pro Patient) appliziert. Die Non-responder (n = 30) erhielten eine kumulative Dosis von 120 g während 3,5 Kursen in einem Zeitraum von 11 Wochen. Die Patienten mit Remissionen (n = 2) erhielten eine Durchschnittsdosis von 226 g im Verlauf von 7,5 Kursen während 28 Wochen.

Ergebnisse

Das Protokoll erforderte eine projektierte Lebenserwartung von 8 Wochen. Diese wurde von 12 Patienten (mediane Überlebensdauer 3,75 Wochen, 0,1–7,4 Wochen) wegen früher Tumprogression nicht erreicht. In die Gesamtauswertung wurden diese Patienten jedoch aufgenommen. Im Hinblick auf die Beurteilung des Remissionsstatus entsprechend der WHO-Kriterien [4] erwiesen sich 32 Patienten als auswertbar. 2 von ihnen (6%) erreichten eine partielle Remission. Bei beiden bestand ein Plattenepithelkarzinom ohne vorangegangene Radiotherapie oder Chemotherapie. In beiden Fällen war der Tumor noch auf den Thorax beschränkt. Die Remissionen waren nach 10

und 17 Wochen erreicht. Bei 15 Patienten (47%) blieb die Tumorausdehnung unter der Therapie konstant. Bei weiteren 15 Patienten (47%) war das Tumorwachstum nicht beeinflusst (Tab. II). Die Zeit bis zur Progression betrug im Durchschnitt 8,4 Wochen, für Patienten mit partieller Remission 26–28 Wochen, für alle Patienten 3–28 Wochen. 45 Wochen nach Studienende lebten noch 22 Patienten mit einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 19,8 (5–112) Wochen.

21 Patienten starben am fortschreitenden Tumor,

Tabelle I. Patientencharakteristika (n = 44)

Alter median 56 (27–69) Jahre

Geschlecht männlich/weiblich = 32/12

WHO-Leistungsindex

0 1

16

20

6

1

Histologischer Typ

Plattenepithelkarzinom 18

Adenokarzinom 19

Großzelliges Karzinom 7

Vorbehandlungen*

Operation 17

Radiotherapie 9

Chemotherapie 23

keine 9

Zeit von der Diagnose bis zum Behandlungsbeginn 17,1 (0–257) Wochen

Tumorausdehnung

lokoregional 11

disseminiert 33

*einige Patienten hatten mehrere Vorbehandlungen

Tabelle II. Therapieergebnis bei 32 Patienten

Komplette Remission 0

Partielle Remission 2 (6%)

No change 15 (47%)

Progression 15 (47%)

Drings, Calcanis: Doxifluridin beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom

377

Kurzmitteilung | Short Communication

1 Patient an den Folgen der Tumorerkrankung und der Therapie-Toxizität.

Nebenwirkungen, Verträglichkeit

Bei 35 der 44 Patienten wurde mindestens eine Begleitreaktion beschrieben. Am häufigsten waren Alopezie (n = 16), Übelkeit (n = 14), Stomatitis (n = 11) und Diarrhoe (n = 8) (Tab. III).

Bei insgesamt 24 Patienten wurden Begleitwirkungen am gastrointestinalen Trakt beobachtet.

Bei 5 Patienten führte eine Mucositis III–IV zur vorzeitigen Beendigung der Therapie (bei 4 Patienten bestand gleichzeitig eine Tumorprogression). Geringgradige, hauptsächlich

zentralnervöse Begleitwirkungen wurden bei 11 Patienten gesehen. Bei einem Patienten wurden

während eines Therapiezyklus Extrasystolen im Elektrokardiogramm beobachtet. Eine Leukopenie war bei 6 Patienten, eine Thrombozytopenie bei einem Patienten, der dosislimitierende Faktor. Einschränkungen der Nieren- oder Leberfunktion traten unter der Behandlung nicht auf.

ten Therapieverfahrens. Damit ist die Wirksamkeit sogar noch geringer als die des Fluorouracil [5,6] und anderer Zytostatika [7] beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom. Jedoch erlauben diese Ergebnisse keine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit des Doxifluridins, da nur eine Applikationsform, die einstündige Infusion über 5 Tage, geprüft wurde. Es ist möglich, daß durch eine Veränderung der Applikationsform die Effektivität verbessert werden kann. Im Hinblick auf die Toxizität entspricht das Doxifluridin dem Fluorouracil, welches den wirksamen Anteil des Moleküls darstellt. In diesem Sinne sind vorläufige Ergebnisse der Cancer Clinical Cooperative Screening Group [8] zu deuten, welche Doxifluridin in der Dosis von 10 g/m² als 6-h-Infusion wöchentlich applizierten. Die Autoren wählten jedoch die typischen Ziel-tumoren des Fluorouracil: kolorektale Karzinome, Magenkarzinome, Mammarkarzinome und Ovarialkarzinome.

Schlußfolgerung

Diskussion

Leichter Schwindel Polyneuropathie Gleichgewichtsstörungen

Sonstige Allgemeine Schwäche Hitzegefühl im Gesicht Nasenbluten Urogenitaltrakt

Sehstörungen

Hämatologische Veränderungen Leukopenie Thrombozytopenie

Es wurden nur Wirkungen aufgeführt, die bei 2 und mehr Patienten auftraten

Die antineoplastische Wirkung des Doxifluridins erwies sich in der einstündigen Infusion von 4 g/m² über 5 Tage beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom als unzureichend. Die Verträglichkeit war akzeptabel. Die häufigste und bedeutendste Nebenwirkung war die Mukositis, die bei 5 Patienten zum Therapieabbruch führte. Das Toxizitätsspektrum entsprach dem des Fluorouracils.

Literatur

Armstrong, R. D.; Diasio, R. B.: Selective activation of 5'-deoxy-5-fluorouridine by tumor cells as a basis for an improved therapeutic index. *Cancer Res.* 41: 4891–4894 (1981).

Investigational drug brochure on DFUR (Hofmann-La Roche, Basel 1980).

Gouveia, J.; Ribaud, P.; Somadossi, J. P. et al.: Phase-I-study of 5'-deoxy-5-fluorouridine (DFUR). *Proc. ASCO* 26: C103 (1982).

WHO-Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. World Health Organization, Geneva (1979).

Cohen, M. H.; Perevodchikova, N. I.: Single agent chemotherapy of lung cancer; in Rozenzweig, Lung cancer: Progress in therapeutic research, pp. 343–374 (Muggia R., Raven Press, New York 1979).

Selawry, O. S.: The role of chemotherapy in the treatment of lung cancer. *Semin. Oncol.* 1: 259–272 (1974).

Joss, R. A.; Brunner, K. W.: Die Chemotherapie der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome; in Seeber, Niederle, Interdisziplinäre Therapie des Bronchialkarzinoms, pp. 75–94 (Springer, Berlin-Heidelberg – New York – Tokio 1986).

Hurteloup, P.; Armand, J. P.; Cappelaere, P.; Metz, R.; Kerbrat, P. Fumoleau P.; Fargeot