Neue Behandlungsmöglichkeiten für gynäkologische Malignome mit Irinotecan

Irinotecan – a New Option in the Treatment of Gynecological Malignancies

J.-U. Blohmer

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Charité, Berlin

Die Behandlungsergebnisse beim Zervixkarzinom sind im Stadium I und II (FIGO) als befriedigend zu bezeichnen. Bei günstigen Prognosefaktoren lässt sich im Stadium I eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 80% erreichen. Bei lokal fortgeschrittener oder inoperabler Erkrankung oder bei Vorliegen von Fernmetastasen oder eines Rezidivs sind die Langzeitergebnisse unbefriedigend (5-Jahres-Überlebensrate im Stadium IVB < 5%). Im letzten Jahr konnte in 2 großen randomisierten Studien gezeigt werden, dass durch multimodale Therapiekonzepte eine Verbesserung von progressionsfreiem und Gesamtüberleben gegenüber rein strahlentherapeutischen Maßnahmen möglich ist [1, 2].

Die alleinige Chemotherapie hat in der Behandlung des Zervixkarzinoms lange Zeit eine untergeordnete Rolle gespielt. Bei unbehandelten Patienten konnte mit Cisplatin, Carboplatin, Epirubicin, Ifosfamid und Irinotecan in der Monotherapie Ansprechraten von 20% oder mehr induziert werden. Eine Erhöhung der Cisplatindosis von 50 auf 100 mg/m² alle 3 Wochen führte zwar zu einer Erhöhung der Gesamtansprechrate von 21 auf 31%, doch die Rate kompletter Remission stieg nicht in gleichem Maße an, und auch bezüglich des progressionsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens (6–7 Monate) gab es trotz der erheblich stärkeren Toxizität der höheren Cisplatindosis keinen signifikanten Fortschritt [3]. Nach wie vor gilt deshalb Cisplatin in einer Dosierung von 50 mg/m² als Standardtherapie beim metastasierten oder rezidierten Zervixkarzinom. In den Fällen, in denen eine sehr rasche und zuverlässige Remission induziert werden soll, kann eine Kombinationstherapie verabreicht werden. In einer randomisierten Studie der Gynecologic Oncology Group (GOG) erwies sich die Kombination von Cisplatin und Ifosfamid der Monotherapie mit Cisplatin bezüglich der Ansprechrate (31 vs. 18%) und dem progressionsfreien Überleben (4,6 vs. 3,2 Monate) signifikant überlegen, allerdings bei höherer Toxizität. Die Gesamtüberlebenszeit ließ sich nicht verbessern [4].

Irinotecan beim Zervixkarzinom

Angesichts dieser unbefriedigenden Therapieergebnisse und der wenigen Alternativen ergibt sich die dringende Notwendigkeit für neue chemotherapeutische Behandlungsansätze. Das Camptothecin-Derivat Irinotecan könnte hier eine Perspektive bringen. Die Aktivität von Irinotecan beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom konnte inzwischen in klinischen Studien gezeigt werden. In vier Phase-II-Studien an 120 Patientinnen, die zuvor bereits mit Cisplatin behandelt wurden, induzierte Irinotecan eine Ansprechrate von 18%. Das progressionsfreie Überleben betrug 4 Monate, das Gesamtüberleben 6 Monate. In der First-line-Chemotherapie wurde in drei Phase-II-Studien an 108 Patientinnen eine Remissionsrate von 19% und ein progressionsfreies Überleben von 6 Monaten erzielt [5, 6].

In einem nächsten Schritt wurde Irinotecan mit Cisplatin kombiniert, um synergistische Effekte auszunutzen. In einer Phase-II-Studie wurden 32 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder rezidiertem Zervixkarzinom mit Irinotecan 60 mg/m² Tag 1 + 8 + 15 und Cisplatin 60 mg/m² Tag 1 mit Zykluswiederholung alle 4 Wochen behandelt [7]. Es wurde eine hohe Remissionsrate von 68% erreicht. In einer weiteren Studie wurde dieses Protokoll als neoadjuvante Therapie bei 25 Patientinnen im Stadium IB2, IIB und IIIB eingesetzt [8]. Nach 2–3 Zyklen pro Patientin wurde eine Gesamtansprechrate von 80% mit 12% kompletten Remissionen erzielt. Im Vordergrund des Toxizitätsspektrums standen Neutropenie (Grad 3/4 in 75% der Zyklen) und Diarrhö (Grad 3/4 in 10% der Zyklen). Es gab keine toxizitätsbedingten Todesfälle.

Die sogenannte verzögerte Diarrhö ist eine typische Nebenwirkung von Irinotecan, die sich bei guter Patientenaufklärung und konsequentem Management gut beherrschen lässt. Wichtig ist, dass die Patienten sofort nach Auftreten erster Durchfallerscheinungen das Antidiarrhoikum Loperamid (2 mg p.o. alle 2 h) einnehmen und die Behandlung bis 12 Stunden nach Sistieren der Diarrhö fortsetzen.

In den oben beschriebenen Studien wurde Irinotecan in wöchentlichen Intervallen eingesetzt. Um den Patientinnen

Tab. 1. Therapieergebnisse mit der Kombination Irinotecan/Mitomycin beim platinresistenten Ovarialkarzinom [mod. nach 11]

Histologischer Subtyp	Patienten	CR	PR	SD	PD	Ansprechrate
Klarzellig	20	4	5	8	3	9/20
Muzinös	5	1	3	1	0	4/5
Gesamt	25	5	8	9	3	13/25

CR = Complete remission, PR = partial remission, SD = stable disease, PD =progressive disease.

in der palliativen Situation die wöchentlichen Krankenhausbesuche zu ersparen, wurde in einer Phase-I-Studie ein 3wöchentliches Irinotecan/Cisplatin-Schema entwickelt [9]. Irinotecan 200 mg/m² und Cisplatin 50 mg/m² alle 3 Wochen erwiesen sich dabei als das für weitere Studien geeignetste Dosierungsschema, mit dem keine schweren Toxizitäten auftraten und keine Abstriche bei der Dosisintensität gemacht werden mussten.

Unsere eigenen Erfahrungen sind angesichts der relativ kurzen Zeit seit Einführung von Irinotecan noch begrenzt. Wir behandelten zwischen August 1998 und Oktober 1999 insgesamt 14 teilweise mehrfach vorbehandelte Patientinnen mit metastasiertem oder rezidiertem Zervixkarzinom mit wöchentlichen Regimes [10]. 10 Patientinnen (71,5%) zogen klinisch einen Nutzen aus der Behandlung (partielle Remission oder Tumorstillstand). In der Second-line-Therapie betrug die Ansprechrate 57% und in der Third-line-Therapie immer noch 29%. Die Toxizität war akzeptabel, mit nur einem Fall von Grad-4-Neutropenie. Bei 4 Patientinnen trat eine Diarrhö Grad 2 auf. Das wöchentliche Schema scheint somit für mehrfach vorbehandelte Patientinnen mit teilweise schon bestehender Leber- oder Nierenschädigung eine durchaus praktikable und im Interesse einer engeren Patientenführung auch sinnvolle Alternative zu sein.

Um reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen und zuverlässige Therapieempfehlungen aussprechen zu können, sind auch beim Zervixkarzinom randomisierte Studien unverzichtbar. In Deutschland wurde deshalb ein Studienprotokoll für eine Phase-III-Studie entwickelt, in der chemotherapeutisch nicht vorbehandelte Patientinnen mit metastasiertem oder rezidiertem Plattenepithelkarzinom der Zervix zwischen zwei Studienarmen randomisiert werden. Sie erhalten entweder eine Monotherapie mit 50 mg/m² Cisplatin alle 3 Wochen oder eine Kombinationstherapie mit 200 mg/m² Irinotecan (infundiert über

30 min) und 50 mg/m² Cisplatin (jeweils 1 h nach Irinotecan verabreicht), ebenfalls mit Zykluswiederholung alle 3 Wochen. Die Patientinnen werden nach der Lokalisation ihres Tumorbefalls innerhalb oder außerhalb des früheren Bestrahlungsfeldes stratifiziert. Primärer Endpunkt dieser Studie ist das progressionsfreie Intervall, sekundäre Endpunkte sind Ansprechrate, Remissionsdauer, Zeit bis zum Therapieversagen (TTF), Gesamtüberleben, Sicherheit und Lebensqualität. Die Patientenrekrutierung wird im Frühjahr 2000 beginnen.

Irinotecan beim Ovarialkarzinom

Mit einem anderen Camptothecin-Derivat, dem Topotecan, wurden bereits Behandlungserfolge in der Second-line-Therapie des Ovarialkarzinoms erzielt. Es lag somit nahe, auch für Irinotecan eine Aktivität bei diesem Tumor anzunehmen und entsprechende Studien einzuleiten. Die Behandlungssituation beim Ovarialkarzinom ist nach wie vor unbefriedigend, das gilt vor allem für die muzinösen und klarzelligen histologischen Subtypen, die etwa 20% aller epithelialen Ovarialkarzinome ausmachen. Bei den betreffenden Patientinnen kann mit der platinhaltigen Standardtherapie praktisch nie eine pathologisch komplette Remission erreicht werden. Entsprechend schlecht ist die Prognose, das rezidivfreie Intervall ist in der Regel nur kurz.

In Japan wurden in einer Phase-II-Studie 25 Patientinnen mit Ovarialkarzinom und schlechter Prognose (5 mit muzinösem, 20 mit klarzelligem Typ) mit einem neuen Irinotecan-Kombinationsregime behandelt [11]. 13 Patientinnen waren platinresistent (Rezidiv innerhalb von weniger als 4 Monaten), die übrigen waren platinrefraktär, d.h. der Tumor wurde während der Therapie progredient. Sie erhielten Irinotecan in einer Dosierung von 120 mg/m² als 4stündige Infusion an den Tagen 1 und 15 sowie Mitomycin C in einer Dosierung von 7 mg/m² als Bolus an den gleichen Tagen. Die Behandlung wurde alle 4 Wochen wiederholt. Insgesamt wurden 88 Zyklen verabreicht. Die hämatologische Toxizität war ausgeprägt, aber durchaus tolerierbar (Leukopenie Grad 3/4 in 18% der Zyklen). Eine Diarrhö trat in 54% der Zyklen auf, erreichte aber nur Grad 1-2. Das Therapieergebnis war ermutigend: 13 Patientinnen (52%) sprachen auf die Behandlung an, 5 Patientinnen (4 von 20 mit klarzelligem und 1 von 4 mit muzinösem Typ) gelangten sogar in eine komplette Remission (Tab. 1). Damit gibt es für diese Problemgruppe von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom offenbar eine erfolgversprechende therapeutische Perspektive. In weiteren Studien sollten diese Ergebnisse gesichert werden.

Literatur

1 Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 1999;340:1144-1153.

2 Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med 1999;340: 1137-1143.

3 Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, DiSaia PJ, Walton L, Major FJ: Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 1985;3:1079-1085.

- 4 Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, Berman ML, Clarke-Pearson DL, Mutch DG, Anderson B: Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997;15:165–171.
- 5 Look KY, Blessing JA, Levenback C, Kohler M, Chafe W, Roman LD: A phase II trial of CPT-11 in recurrent squamous carcinoma of the cervix: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1998 Sep;70(3):334–338.
- 6 Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP, Llerena E, Ende K, Freedman RS, Edwards CL, Hord M, Steger M, Kaplan AL, Kieback D, Fishman A, Kavanagh JJ: Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1997;15:625–631.
- 7 Sugiyama T, Noda K, Yakushiji M: Multicentric phase II trial of irinotecan (CPT-11) and cisplatin as first-line chemotherapy in recurrent or advanced cervical cancer: Japan CPT-11 Study Group trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;18:1360(abstr).
- 8 Kumagai S, Sugiyama T, Fujiyoshi K, Nishida T, Yakushiji M, Hiura M, Umesaki N: Combination therapy with irinotecan and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;19:1458(abstr).
- 9 Verweij J, de Jonge MJA, Sparreboom A, Planting AST, van der Burg MEL, de Boer-Dennert MM, ter Steeg J, Jacques C, Stoter G: Phase I and pharmacokinetic (PK) study of irinotecan (CPT-11) and cisplatin (C) in patients with solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;18:724(abstr).
- 10 Paepke S, Blohmer JU, Lichtenegger W: Single agent irinotecan and combination cisplatin/irinotecan as palliative chemotherapy in recurrent and metastatic cervical cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000.
- 11 Shimizu Y, Umezawa S, Hasumi K: A phase II study of combined CPT-11 and mitomycin-C in platinum refractory clear cell and mucinous ovarian carcinoma. *Ann Acad Med Singapore* 1998;27:650–656.