Behandlungsmöglichkeiten des Magenkarzinoms mit Irinotecan

Irinotecan – Therapeutic Options in the Treatment of Gastric Cancer

C.-H. Köhne

Hämatologie/Onkologie, Universität Rostock

Das Magenkarzinom ist weltweit einer der häufigsten Tumoren. Es ist bei Männern für 10% und bei Frauen für 6% aller malignen Erkrankungen verantwortlich. Weltweit erkranken jährlich etwa 1 Million Menschen an diesem Tumor, in Deutschland liegt die jährliche Inzidenz im Bereich von 30–35 Neuerkrankungen pro 100.000. Der Häufigkeitsgipfel des Magenkarzinoms liegt jenseits des 60. Lebensjahres, wobei 2,2-mal mehr Männer als Frauen betroffen sind.

Status quo

In der Behandlung des metastasierten Magenkarzinoms werden seit Jahrzehnten die verschiedensten Zytostatika eingesetzt, zumeist aus den Wirkstoffgruppen der Antimetabolite (5-Fluorouracil, Methotrexat), Antibiotika (Mitomycin C, Anthrazykline) und Platin-Komplexverbindungen. Obgleich ältere Untersuchungen gelegentlich höhere Remissionsraten ergaben, dürfte unter Zugrundelegung der heutigen strengen Remissionskriterien kaum einer dieser Wirkstoffe in Monotherapie eine Remissionsrate von mehr als 20% induzieren. Lange Zeit galt es als fraglich, ob Patienten überhaupt von einer Chemotherapie im metastasierten Stadium profitieren können. Inzwischen liegen aber die Daten mehrerer randomisierter Studien vor, die einen signifikanten Überlebensvorteil im Chemotherapiearm gegenüber einer alleinigen supportiven Therapie ('best supportive care', BSC) belegen [1, 2]. Der Effekt war zumeist sehr ausgeprägt. So wurde die mediane Überlebenszeit durch die Chemotherapie um den Faktor 2–4 von etwa 3–5 Monaten auf bis zu 12 Monate verlängert. In jüngster Zeit wurde versucht, wirksamere Chemotherapie-regime zu entwickeln. Im Vergleich mit dem FAMTX-Regime (5-Fluorouracil, Doxorubicin, Methotrexat), das in der Vergangenheit beim Magenkarzinom häufig eingesetzt wurde, erwies sich das ECF_{ci}-Schema mit Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil (letzteres als kontinuierliche Infusion) in einer randomisierten Studie als signifikant wirksamer [3]. Die Remissionsrate wurde mehr als verdoppelt (45% vs. 21%) und die mediane Überlebenszeit von 5,7 auf 8,9 Monate signifikant verlängert. Ein daraus abgeleitetes Regime, bei dem Epirubicin durch Mitomycin C ersetzt wurde (MCF_{ci}), zeigte sich in einer

randomisierten Studie gleich wirksam wie ECF_{ci}, mit einer Ansprechrate von 39% und einer medianen Überlebenszeit von 8,8 Monaten [4]. Einen anderen Weg beschritt die deutsche Arbeitsgruppe am Klinikum Essen, die ein Hochdosis-Infusionsschema von 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-Fluorouracil 2 g/m² als 24-h-Infusion wöchentlich ×6 + Folinsäure 500 mg/m² wöchentlich ×6) mit Cisplatin 50 mg/m² alle 2 Wochen ×3 kombinierte. Die Zyklen wurden alle 8 Wochen wiederholt. Bei relativ geringer Toxizität gelangten von den 83 behandelten Patienten 5 (6%) in eine komplette und 33 in eine partielle Remission (Gesamtansprechrate 47%). Das progressionsfreie Intervall betrug 7 Monate und die mediane Gesamtüberlebenszeit 11 Monate.

Um den Stellenwert der 5-Fluorouracil-Infusionsschemata und von Cisplatin beim fortgeschrittenen Magenkarzinom noch genauer zu definieren, führt die EORTC eine randomisierte Studie mit 4 Armen durch: FAMTX versus 5-Fluorouracil alleine versus 5-Fluorouracil/Folinsäure versus 5-Fluorouracil/Folinsäure + Cisplatin. Der Arm mit der 5-Fluorouracil-Monotherapie wurde inzwischen geschlossen, da weitgehend auszuschließen war, dass eine Remissionsrate von über 25% erreicht werden konnte. Die Ergebnisse der anderen Arme werden gegenwärtig ausgewertet.

Der Status quo in der Therapie des metastasierten Magenkarzinoms lässt sich damit wie folgt zusammenfassen: Die Patienten profitieren von einer systemischen Chemotherapie, wobei 5-Fluorouracil (verabreicht als Dauerinfusion) und Cisplatin offenbar zu den wirksamsten Komponenten der Therapie zählen. Der Stellenwert von Anthrazyklinen und Mitomycin C ist noch nicht ausreichend geklärt.

Monotherapiestudien mit Irinotecan

Angesichts der nach wie vor unbefriedigenden Behandlungsergebnisse ist die Entwicklung neuer Chemotherapieregime unter Einbeziehung neuer Einzelsubstanzen notwendig und wünschenswert. Eine vielversprechende Perspektive bietet hier das Irinotecan. Die Aktivität der Monosubstanz wurde in einer Phase-II-Studie, an der sich Zentren in mehreren europäischen Ländern und Israel beteiligten, untersucht [5].

Irinotecan wurde dabei in einer Dosierung von 350 mg/m² alle 3 Wochen eingesetzt. Primärer Studienendpunkt war die objektive Remissionsrate. Die Remissionen wurden dabei von einem unabhängigen Expertengremium begutachtet. Sekundäre Endpunkte waren Verträglichkeit, Remissionsdauer und progressionsfreies Intervall. Insgesamt wurden 40 Patienten in die Studie aufgenommen, bei 34 von ihnen war das Therapieergebnis auswertbar. Die Behandlung mit Irinotecan führte zu 3 kompletten und 4 partiellen Remissionen, was einer Gesamtansprechrate von 20% entspricht. Doppelt so viele Patienten (40%) zogen allerdings einen subjektiven Nutzen aus der Behandlung. Das progressionsfreie Intervall betrug 2,6 Monate, die mediane Überlebensdauer 7,5 Monate. Die geschätzte Überlebensrate nach 1 Jahr liegt bei etwa 20% (Abb. 1).

Aus diesen Ergebnissen kann der Schluss gezogen werden, dass Irinotecan zu den wirksamsten Substanzen beim metastasierten Magenkarzinom gehört. Die Behandlung wurde trotz der hämatologischen Toxizität (Neutropenie Grad 3/4 bei 31% der Patienten) gut toleriert. Nur in 2 Fällen (5%) trat eine febrile Neutropenie auf. Eine Diarrhö Grad 3/4 entwickelte sich bei 18% der Patienten.

Die Ergebnisse zur Monoaktivität von Irinotecan stimmen gut mit denen aus Japan und den USA überein. Die japanische Arbeitsgruppe erzielte mit einem wöchentlichen oder zweiwöchentlichen Schema (100 mg/m²/Woche bzw. 150 mg/m² alle 2 Wochen) bei insgesamt 60 Patienten eine Ansprechrates von 23% [6]. Die amerikanische Gruppe behandelte mit 4 wöchentlichen Dosen von 125 mg/m² Irinotecan bei anschließender 2-wöchiger Therapiepause und erreichte bei 1 von 7 auswertbaren Patienten eine komplette Remission (14%) und bei weiteren 5 Patienten (71%) eine teilweise lang anhaltende Tumorstabilisierung [7].

Kombinationstherapie mit Irinotecan

Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint es sinnvoll, Irinotecan auch in Kombinationsregime zur Behandlung des Magenkarzinoms zu integrieren. Dabei könnte die Kombination von Irinotecan mit Cisplatin besondere Vorteile bieten. Auch sollte die Möglichkeit verfolgt werden, Irinotecan zusätzlich in das bereits hochaktive Kombinationsregime von Cisplatin plus 5-Fluorouracil/Folinsäure nach dem AIO-Schema zu integrieren.

Eine Phase-I/II-Studie in Japan setzte Irinotecan in einer Dosierung von 70 mg/m² an Tag 1 und 15 zusammen mit Cisplatin 80 mg/m² Tag 1 mit Zykluswiederholung alle 4 Wochen ein [8]. Dosislimitierende Toxizität war die Neutropenie. Insgesamt wurden 24 Patienten in die Studie einbezogen. Von 4 unvorbehandelten Patienten gelangten 3 in eine Remission, von 20 vorbehandelten Patienten (19 mit 5-Fluorouracil, 6 mit Cisplatin) erreichten 7 eine Remission. Das ergibt eine Gesamtansprechrate von 42%. In der Phase-II-Studie von Boku et al. [9] wurde dieses Kombinationsregime dann bei weiteren 44 Patienten eingesetzt. Bei den 29 chemotherapeutisch unvorbehandelten Patienten wurde eine exzellente Ansprechrates von 59% erzielt, bei den 15 vorbehandelten Patienten betrug sie 27%. Die Überlebensdaten waren ebenfalls vielverspre-

Tab. 1. Ergebnisse der europäischen Phase-II-Studie mit Irinotecan beim metastasierten Magenkarzinom (mod. nach Köhne et al. [5])

Anzahl Patienten / auswertbar:	40 / 34
Vollständige (CR)/partielle (PR) Remission:	3 CR + 4 PR = 20%
Subjektive Besserung:	40%
Progressionsfreies Intervall:	2,6 Monate
Medianes Überleben:	7,5 Monate
Gesamtüberlebensrate nach 6/9/12 Monaten:	65 / 39 / 20%

chend. Die mediane Gesamtüberlebensdauer aller 44 Patienten betrug 8,9 Monate und das mediane Überleben der unvorbehandelten Patienten sogar 10,6 Monate. Wiederum standen die hämatologische Toxizität (Leukopenie, Neutropenie, Anämie) und die Diarrhö im Vordergrund.

Auf dem ASCO-Kongress 1999 wurden die Ergebnisse von zwei Studien amerikanischer Arbeitsgruppen vorgestellt, in denen ein Schema mit 4 wöchentlichen Dosen von Irinotecan/Cisplatin und anschließender 2-wöchiger Therapiepause angewandt wurde. In der ersten Studie wurden bislang lediglich 11 auswertbare Patienten mit Irinotecan 65 mg/m²/Woche und Cisplatin 30 mg/m²/Woche behandelt, von denen 2 (18%) in eine partielle Remission gelangten [10]. Die Rekrutierung von Patienten für diese Studie wird fortgesetzt. In die zweite Studie wurden auch vorbehandelte Patienten aufgenommen, bei ihnen wurde die wöchentliche Irinotecan-Dosis aber von 65 auf 50 mg/m² reduziert [11]. Interessanterweise war die Ansprechrates in beiden Teilkollektiven dieser Studie ganz ähnlich, 51% (10 PR + 3 CR) bei den 25 unvorbehandelten Patienten und 50% (4 PR) bei den 8 vorbehandelten Patienten. Da trotz des Einsatzes von G-CSF bei 17 Patienten die Toxizität beträchtlich war und häufig Dosen ausgelassen werden mussten, sehen die Autoren eine Modifikation dieses Schemas für sinnvoll an.

Ausblick

Die guten Behandlungsergebnisse mit Irinotecan-Kombinationen beim fortgeschrittenen Magenkarzinom lassen es sinnvoll erscheinen, ihren therapeutischen Stellenwert in randomisierten Studien definitiv zu klären. Angelaufen ist in Deutschland eine Phase-II/III-Studie, in der zunächst in einem vorgeschalteten randomisierten Phase-II-Abschnitt jeweils 45 Patienten entweder mit der Kombination Irinotecan/Cisplatin oder der Kombination Irinotecan/5-Fluorouracil (nach dem AIO-Schema) behandelt werden. Das bessere dieser beiden Kombinationsregime – wobei neben der Wirksamkeit auch die Anwendungssicherheit Berücksichtigung findet – wird anschließend in einer Phase-III-Studie mit der Kombination Cisplatin/5-Fluorouracil verglichen. Geplant ist hierfür eine Rekrutierung von jeweils 171 Patienten pro Arm. Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Intervall, sekundäre Endpunkte sind Ansprechrates, Remissionsdauer, Zeit bis zum Therapieversagen, Lebensqualität und Gesamtüberleben. Der Phase-II-Abschnitt dieser Studie wird in Kürze abgeschlossen werden, so dass der Phase-III-Vergleich anlaufen kann.

Literatur

- 1 Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M: Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993;72:37–41.
- 2 Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M: Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995;71: 587–591.
- 3 Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, Hughes M, Mansi J, Findlay M, Hill A, Oates J, Nicolson M, Hickish T, O'Brien M, Iveson T, Watson M, Underhill C, Wardley A, Meehan M: Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:261–267.
- 4 Ross P, Cunningham D, Scarffe H, Nicolson M, Seymour M, Harper P, Price T, Hill A, Anderson H, Iveson T, Hickish T, Lofts F, Norman A: Results of a randomised trial comparing ECF with MCF in advanced oesophago-gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:1042(abstr).
- 5 Kohne CH, Thuss-Patience P, Catane R, Klein H, Peretz T, Preusser P, Niederle N, Ducreux M, Wilke H, Jacques C: Final results of a phase II trial of CPT-11 in patients with advanced gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:993(abstr).
- 6 Futatsuki K, Wakui A, Nakao I, Sakata Y, Kambe M, Shimada Y, Yoshino M, Taguchi T, Ogawa N: Late phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in advanced gastric cancer. CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994;21:1033–1038.
- 7 Hecht JR, Parson M, Rosen LS: A phase II trial of irinotecan (CPT-11) in patients with adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:1100(abstr).
- 9 Boku N, Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Seki S, Saito H, Sakata Y, Hyodo I: Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:319–323.
- 8 Shirao K, Shimada Y, Kondo H, Saito D, Yamao T, Ono H, Yokoyama T, Fukuda H, Oka M, Watanabe Y, Ohtsu A, Boku N, Fujii T, Oda Y, Muro K, Yoshida S: Phase I-II study of irinotecan hydrochloride combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:921–927.
- 10 Ilson D, Enzinger P, Saltz L, Reilly EO, Schwartz G, Sharma S, Gollub M, Huang Y, Gonzalez G, Kelsen D: Phase II trial of weekly irinotecan + cisplatin in advanced gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:994(abstr).
- 11 Ajani JA, Fairweather J, Pisters PW, Feig BW, Hargraves K, Charnsangavej C: Phase II study of CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced gastric and GE junction carcinomas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:927(abstr).