Docetaxel in der First- und Second-line-Therapie des Magenkarzinoms

Docetaxel in the First- and Second-Line Therapy of Gastric Cancer

U. Vanhoefer

Innere Klinik und Poliklinik (Tumorforschung), Westdeutsches Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen

Die Prognose bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom ist als äußerst schlecht einzustufen. Eine Analyse an 1700 Patienten zeigte, dass die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren im Stadium III bei etwa 20% bzw. im Stadium IV mit resektablen Tumoren bei 15% liegt [1]. Patienten mit inoperablen Tumoren haben unbehandelt lediglich eine mediane Lebenserwartung von knapp 3 Monaten. In randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass eine auf 5-Fluorouracil basierende Chemotherapie sowohl die Überlebenszeit als auch die Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom signifikant verbessert. Im Laufe der letzten Jahre wurden zahlreiche solcher 5-Fluorouracil-basierten Chemotherapieprotokolle konzipiert, die zumeist ein Anthrazyklin und/oder Cisplatin enthielten. Die Ansprechraten dieser Chemotherapieprotokolle lagen in Phase-II-Studien im Bereich von 30–50%, die mediane Überlebenszeit bei etwa 8–11 Monaten. In randomisierten Studien wurden diese Ergebnisse aber zumeist nicht erreicht, so auch nicht in der EORTC-Studie 40902, in der das ELF-Regime (Etoposid, Folinsäure, 5-Fluorouracil) sowie das 5-Fluorouracil/Cisplatin-Regime mit FAMTX (5-Fluorouracil, Doxorubicin, Methotrexat) verglichen wurde. In dieser Studie betrug die Rate an objektiven Remissionen unter 20% für die drei verschiedenen Therapiearme [2]. In einer randomisierten Studie, in der ECF (Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluorouracil) mit dem FAMTX-Regime verglichen wurde, zeigte sich eine signifikante Überlegenheit zugunsten des ECF-Regimes (Ansprechrate 45 vs. 21%, mediane Überlebenszeit 8,9 vs. 5,7 Monate) [3]. Allerdings betrug in dieser Studie der Anteil von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren 30%, und ein Teil dieser Patienten wurde sekundär operiert. Dennoch betrug die Überlebensrate nach 2 Jahren auch im ECF-Arm lediglich noch 11%. In einer extendierten Phase-II-Studie mit einer wöchentlichen Chemotherapie mit Folinsäure und 5-Fluorouracil (modifiziertes AIO-Schedule) in Kombination mit 2wöchentlicher Cisplatin-Gabe lag die Ansprechrate bei etwa 60% für Patienten mit metastasierter Erkrankung mit einer medianen Überlebenszeit von 11 Monaten [4]. Von Bedeutung ist, dass mit dem Infusionsregime aus 5-Fluorouracil und Cisplatin Patienten mit einer Peritonealkarzinose keine wesentlich schlechtere Prognose hatten. Basierend auf diesen

Daten sollte die Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (Infusionschema) in Kombination mit Cisplatin als aktuelles Standardregime beim fortgeschrittenen Magenkarzinom angegeben werden, an denen neue Therapieprotokolle zu messen sind. Ein Nachteil der Infusionsregime ist allerdings die Notwendigkeit der Implantation eines Hickman-Katheters bzw. eines Portsystems, welches zum Teil für den Patienten belastend bzw. mit Komplikationen behaftet sein kann. An neuen Substanzen, die zukünftig eine Rolle in der Therapie des Magenkarzinoms spielen könnten, stehen vor allem Vertreter von 4 Wirkstoffgruppen zur Verfügung: Topoisomerase-I-Hemmer wie Irinotecan, Taxane (Docetaxel, Paclitaxel), orale Prodrugs von 5-Fluorouracil (UFT, Capecitabine) sowie neue Platinverbindungen wie Oxaliplatin.

First-line-Therapie mit Docetaxel

Docetaxel wurde in 4 Phase-II-Studien in Europa, Japan und Nordamerika in der First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms geprüft [5–8]. In 3 dieser Studien wurde Docetaxel in einer Dosierung von 100 mg/m² alle 3 Wochen eingesetzt [5–7], in der japanischen Studie in der niedrigeren Dosierung von 60 mg/m² alle 3–4 Wochen. Dennoch wurde in den Studien eine einheitliche Remissionsrate von 17–24% erzielt. Die mediane Überlebenszeit wurde in 2 Studien angegeben und lag dort bei 7,2 bzw. 7,9 Monaten (Tab. 1). In der Zusammenfassung der 4 Studien mit insgesamt 159 Patienten ergibt sich eine Ansprechrate von 21% (95%-Konfidenzintervall 15–28%) und eine Tumorwachstumskontrollrate von 51% (95%-Konfidenzintervall 43–59%).

Hinsichtlich der Nebenwirkungen stand die Myelosuppression im Vordergrund. Eine Neutropenie Grad 3/4 trat bei mehr als 80% der Patienten auf. Die Häufigkeit anderer Nebenwirkungen wie Abgeschlagenheit, Übelkeit/Erbrechen, periphere Ödeme oder Überempfindlichkeitsreaktionen lag unter 10–15%. Von klinischer Bedeutung ist, dass die hämatologische Toxizität von Docetaxel im Laufe der Therapie nicht kumuliert. In der Studie von Sulkes et al. [5], in der 37 Patienten insgesamt 156 Zyklen Docetaxel erhielten, betrug der mediane Granulozyten nadir im ersten Zyklus 0,47

Tab. 1. Phase-II-Monotherapiestudien mit Docetaxel bei unvorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom (mod. nach Vanhoefer)

Autor	Patienten n	Dosis mg/m ²	Schema	komplette + partielle Remission			Medianes Überleben, Monate
				n	%	95%-KI, %	
Sulkes et al., 1994 [5]	37	100	alle 3 Wochen	8	22	8–35	–
Androulakis et al., 1996 [6]	22	100	alle 3 Wochen	5	23	5–41	7,2
Einzig et al., 1996 [7]	41	100	alle 3 Wochen	7	17	5–29	7,9
Taguchi et al., 1998 [8]	59	60	alle 3–4 Wochen	14	24	14–37	–

(Bereich $0,04-3,2 \times 10^9/l$ und im letzten Zyklus $0,71$ (Bereich $0,04-2,3 \times 10^9/l$). Der durchschnittliche Thrombozytennadir lag im 1. Zyklus bei 271 (Bereich: $205-474 \times 10^9/l$ und im letzten Zyklus bei 278 (Bereich: $215-613 \times 10^9/l$). Auch therapiebedingte Anämien traten nicht auf.

In 3 Phase-II-Studien wurde Docetaxel in der First-line-Therapie mit anderen Zytostatika kombiniert [9–11]. In den beiden Studien mit der Kombination Docetaxel/Cisplatin wurde Cisplatin jeweils in der Dosierung 75 mg/m^2 und Docetaxel in der Dosierung von 75 [9] bzw. 85 mg/m^2 [10] verabreicht, die Therapie wurde alle 3 Wochen wiederholt. Die Ansprechraten bei 43 bzw. 53 auswertbaren Patienten betrugen 39,5 bzw. 45%, die mediane Überlebenszeit wurde mit 13,1 bzw. 8,6 Monaten angegeben. In einer weiteren Studie wurde Docetaxel $75-100 \text{ mg/m}^2$ mit wöchentlichen Dosen von Folinsäure/5-Fluorouracil ($500/1800 \text{ mg/m}^2$) kombiniert [11]. Die Ansprechrate dieser Therapie lag bei 22% (4/18 Patienten), die mediane Überlebensdauer betrug 8,0 Monate. Roth et al. [12] setzten in einer Phase-I-Studie bei 39 Patienten die Dreierkombination Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil ein. Als empfohlene Dosis für weitere Phase-II-Studien ermittelten sie Docetaxel 85 mg/m^2 , Tag 1, Cisplatin 75 mg/m^2 , Tag 1, und 5-Fluorouracil $300 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ als Dauerinfusion, Tag 1–14, mit Zykluswiederholung alle 3 Wochen. Daten zur Wirksamkeit dieser Kombination liegen noch nicht vor.

Second-line-Therapie mit Docetaxel

In einer in Deutschland durchgeführten multizentrischen Phase-II-Studie wurde Docetaxel in einer Dosierung von 100 mg/m^2 alle 3 Wochen zur Behandlung von chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten mit progredientem metastasierten Magenkarzinom und messbarer Erkrankung eingesetzt [13]. Von den insgesamt 30 Patienten hatten 23 zuvor eine Kombinationschemotherapie mit 5-Fluorouracil/Folinsäure/Cisplatin und 7 Patienten eine andere Chemotherapie auf 5-Fluorouracilbasis erhalten. Von 28 auswertbaren Patienten (18%) sprachen 5 auf die Second-line-Therapie mit Docetaxel mit einer objektiven Remission an. Bei weiteren 8 Patienten

kam es zu einer Tumorstabilisierung, entsprechend einer Tumorstabilitätskontrollrate von insgesamt 46%. Damit entsprechen diese Ergebnisse nahezu denen in der First-line-Therapie, so dass davon auszugehen ist, dass zwischen Docetaxel und Cisplatin bzw. 5-Fluorouracil keine klinisch relevante Kreuzresistenz besteht. Die Toxizität von Docetaxel entsprach im Wesentlichen der in der First-line-Therapie, 64% der Patienten zeigten eine Neutropenie Grad 3/4.

Ausblick und Fazit

Die Kombinationstherapie von Docetaxel und Cisplatin wird derzeit an einer größeren Zahl von Patienten in einer randomisierten Phase-III-Studie evaluiert. Interessant erscheint es aber auch, Docetaxel mit anderen neuen Substanzen, z. B. einem der oralen 5-Fluorouracil-Prodrugs oder dem Topoisomerase-I-Hemmer Irinotecan zu kombinieren. In eigenen In-vitro-Untersuchungen konnten wir nachweisen, dass es bei der sequenziellen Gabe von Docetaxel gefolgt von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, zu einem deutlichen Synergismus der zytotoxischen Wirkung kommt [11]. Als möglicher molekularer Mechanismus für diese Wechselwirkung wird eine signifikant höhere Induktion von SN-38 assoziierten proteingebundenen DNA-Strangbrüchen – also Vorstufen von DNA-Doppelstrangbrüchen – nach Vorbehandlung mit Docetaxel diskutiert. Die Entwicklung eines geeigneten Kombinationsregimes von Docetaxel und Irinotecan scheint daher interessant für zukünftige klinische Prüfungen zu sein.

Aus den bisherigen klinischen Daten zu Docetaxel beim fortgeschrittenen Magenkarzinom lässt sich zusammenfassen, dass die Substanz bei dieser Erkrankung eine signifikante antitumorale Wirksamkeit besitzt, und zwar in der First-line-Therapie ebenso wie bei Patienten, die zuvor bereits mit einer Chemotherapie auf 5-Fluorouracil- und/oder Cisplatin-Basis behandelt wurden. Docetaxel besitzt ein tolerables Toxizitätsspektrum, wobei eine ausgeprägte, jedoch kurz dauernde Neutropenie im Vordergrund steht. Die Kombination von Docetaxel mit Cisplatin, aber auch mit anderen Zytostatika wie z. B. Irinotecan, erscheint klinisch sinnvoll.

Literatur

- 1 Meyer HJ, Jahne J, Wilke H, Pichlmayr R: Surgical treatment of gastric cancer: retrospective survey of 1,704 operated cases with special reference to total gastrectomy as the operation of choice. *Semin Surg Oncol* 1991;7:356–364.
- 2 Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, Ducreux M, Lacave A, Van Culsern E, Planker M, Guimaraes Dos Santos J, Piedbois P, Paillot B, Bodenstein H, Schmoll H-J, Bleiberg H, Nördlinger B, Couvreur M-L, Baron B, Wils JA: Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000;18:in press.
- 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 Vanhoefer U, Wilke H, Fink U, Köhne-Wömpner C, Preusser P, Korn WM, Stahl W, Hammick A, Klaussem U, Schmoll H-J, Schuber S: Weekly 24h-infusion of high dose FU (HD-FU) plus folinic acid (FA) plus biweekly cisplatin (C) (Group A) of HD-FU/FA/C plus epirubicin (E) (Group B) in locally advanced or metastatic gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:197a (abstr).
- 5 Sulkes A, Smyth J, Sessa C, Dirix LY, Vermorken JB, Kaye S, Wanders J, Franklin H, LeBail N, Verweij J: Docetaxel (Taxotere™) in advanced gastric cancer: Results of a phase II clinical trial. *Br J Cancer* 1994;70:380–383.
- 6 Androulakis N, Kourousis C, Kakolyris S, Sarra E, Kalbakis K, Kalikaki T, Kois S, Vardakis N, Samonis G, Georgoulas V: Monotherapy with docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1998;9(suppl 4):258.
- 7 Einzig AI, Neuberg D, Remick SC, Karp DD, O'Dwyer PJ, Stewart JA, Benson AB: Phase II trial of docetaxel (Taxotere) in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy: The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results of Protocol E1293. *Med Oncol* 1996;13:87–93.
- 8 Taguchi T, Sakata Y, Kanamaru R, Kurihara M, Suminaga M, Ota J, Hirabayashi N: Late phase II clinical study of RP56976 (docetaxel) in patients with advanced/recurrent gastric cancer: A Japanese Cooperative Study Group trial (group A). *Gan To Kagaku Ryoho* 1998;25:1915–1924.
- 9 Ridwelski K, Gebauer T, Fahlke J, Kröning H, Kettner E, Meyer F, Lippert H: Combination chemotherapy with docetaxel and cisplatin for locally advanced and metastatic gastric cancer. *Eur J Cancer* 1999;35(suppl 4):565.
- 10 Roth AD, Maibach R, Martinelli G, Fazio N, Aapro MS, Pagani O, Morant R, Borner MM, Herrmann R, Honegger HP, Cavalli F, Alberto P, Castiglione M, Goldhirsch A, on behalf of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK): Taxotere-cisplatin (TC) in advanced gastric carcinoma (AGC): An active drug combination. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:283(abstr 1088).
- 11 Constenla M, Garcia-Arroyo FR, Lorenzo I, Carrete N, Rey C: A phase II study of docetaxel (TXT) with weekly high-dose 5-FU & leucovorin (24-hour infusion) in advanced gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:1113(abstr).
- 12 Roth AD, Maibach R, Morant R, Fazio N, Pagani O, De Braud F, Borner MM, Stupp R, Herrmann R, Sessa C, Goldhirsch A: 5FU in protracted continuous IV infusion (5FUpiv) can be added to Taxotere-cisplatin (TC) without dose-reduction of TC in advanced gastric carcinoma (AGC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:943(abstr).
- 13 Vanhoefer U, Wilke H, Harstrick A, Achterrath W, Preusser P, Stahl M, Clemens, MR Thiel E, Flasshove M, Fink U, Trenn G, Seeber S: Phase II study of docetaxel as second line chemotherapy (CT) in metastatic gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:1163(abstr).
- 14 Vanhoefer U, Hilger RA, Müller MR, Achterrath W, Harstrick A, Seeber S: Schedule-dependent cytotoxic interactions of irinotecan (SN-38) and docetaxel in non-small-cell lung cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2000;41 (abstr).