Erste Erfahrungen mit Docetaxel in der Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidierten Ösophaguskarzinoms

Preliminary Results With Docetaxel in the Treatment of Advanced or Recurrent Oesophageal Carcinoma

U. Keilholz

Medizinische Klinik III (Hämatologie/Onkologie), Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Berlin

Ösophaguskarzinome sprechen schlecht auf eine Chemotherapie an. Mit Einzelsubstanzen liegen die Ansprechraten höchstens im Bereich von 10–30%, wobei die besseren Ergebnisse zumeist in älteren Studien mit entsprechend unzuverlässiger Remissionsbeurteilung und teilweise kleinen Patientenzahlen erzielt wurden. Belege für eine lebensverlängernde Wirkung der Chemotherapie gibt es bislang nicht. Selbst eine symptomatische Besserung ist, wenn überhaupt, nur von kurzer Dauer.

Mit oben genannten Einschränkungen sind beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus folgende Zytostatika potentiell wirksam: Cisplatin, 5-Fluorouracil, Mitomycin, Bleomycin, Vinca-Alkaloide, Taxane und Methotrexat. Beim Adenokarzinom, das in seinen Eigenschaften eher dem Magenkarzinom ähnelt, reduziert sich diese Zahl auf Taxane, Mitomycin und Cisplatin. Die in der Literatur zu findenden Ansprechraten für die einzelnen Substanzen schwanken sehr stark, doch die mediane Remissionsdauer ist durchweg sehr kurz und liegt meist im Bereich von 2–4 Monaten. Während bei den älteren Zytostatika in der Regel die Ansprechraten bei Plattenepithelkarzinomen höher lagen als bei Adenokarzinomen, wurde beim Paclitaxel, dem ersten untersuchten Taxan, die umgekehrte Beobachtung gemacht: Adenokarzinome sprachen besser an als Plattenepithelkarzinome.

Mit den untersuchten Kombinationsregimen wurden zumeist höhere Ansprechraten und eine längere Remissionsdauer erreicht als mit den Einzelsubstanzen. Vor allem mit der Kombination von Cisplatin und einem Taxan (mit oder ohne 5-Fluorouracil) lagen die Ansprechraten im Bereich von 45–50%, die mediane Remissionsdauer betrug 6 Monate. In der Studie von Ilson et al. [1] wurden 60 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom (30 mit Plattenepithelkarzinom, 30 mit Adenokarzinom) behandelt. Sie erhielten die Dreierkombination aus Paclitaxel 175 mg/m² (3-h-Infusion) Tag 1, Cisplatin 20 mg/m², Tag 1–5, und 5-Fluorouracil 1000 mg/m²/Tag als kontinuierliche Dauerinfusion über 5 Tage. Die Zyklen wurden alle 4 Wochen wiederholt. Es wurden pro Patient median 5 Zyklen verabreicht. Die

Wirksamkeit dieses Regimes war gut, mit einer Ansprechraten von 46% bei den Adenokarzinomen und von 50% bei den Plattenepithelkarzinomen. Die Toxizität war allerdings beträchtlich und für einen rein palliativen Therapieansatz kaum akzeptabel. Abgeschlagenheit, Neuropathien, Stomatitis und Diarrhö waren dosislimitierend. Trotz des regelmäßigen Einsatzes von G-CSF musste die Dosierung häufig reduziert werden und bei 16% der Patienten wurde die Behandlung wegen der Toxizität abgebrochen.

Im November 1999 wurde von der Ostdeutschen Studiengruppe Hämatologie und Onkologie (OSHO) eine Phase-II-Studie mit Cisplatin und Docetaxel begonnen (Tab. 1). Diese Kombination wurde bereits in der Therapie des Magenkarzinoms erfolgreich und mit akzeptabler Toxizität eingesetzt. Beim Ösophaguskarzinom wird die Cisplatin-Gesamtdosis von 70 mg/m² allerdings auf 2 Tage verteilt, um die emetogene Wirkung bei den häufig an Schluckbeschwerden leidenden Patienten zu verringern. Docetaxel wird in einer Dosierung von 75 mg/m² am Tag 1 jedes 3-wöchigen Zyklus gegeben (siehe Tab. 1). Alle Patienten erhalten routinemäßig eine antiallergische und antiemetische Prophylaxe und werden intravenös hydriert. Aufgenommen werden Patienten mit histologisch gesichertem Ösophaguskarzinom, bei denen entweder eine Fernmetastasierung vorliegt, deren Erkrankung für strahlentherapeutische Maßnahmen nicht zugänglich ist, oder bei denen der Tumor nach Lokalbehandlung rezidiert ist. Der ECOG Performance-Status darf 2 nicht überschreiten. Nicht zugelassen sind Patienten, die mit einem Taxan oder Platinderivat vorbehandelt wurden oder bei denen Hirnmetastasen oder relevante Begleiterkrankungen vorliegen.

Bis Januar 2000 wurden 9 Patienten in die Studie aufgenommen, von denen 6 für die Remissionsbeurteilung auswertbar waren. Die Hälfte von ihnen (3 von 6) gelangte bereits nach 2 Zyklen in eine partielle Remission, was auf eine signifikante Aktivität dieses Regimes hindeutet. Die tumorbedingten Symptome (vor allem Dysphagie) waren bereits nach dem ersten Zyklus gebessert. Die Chemotherapie war gut durchführbar und die Toxizität

Tab. 1. Behandlungsschema in der OSHO-Studie beim fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom (mod. nach Keilholz)

<i>Chemotherapie</i>	
Cisplatin	35 mg/m ² Tag 1 + 2
Docetaxel	75 mg/m ² Tag 1
	Zykluswiederholung alle 3 Wochen
<i>Prophylaxe</i>	
Dexamethason	8 mg Tag 0 abends
	8 mg Tag 1 morgens
	4 mg Tag 1 abends
	8 mg Tag 2
Antiemese mit 5-HT3-Antagonisten vor Cisplatin	
2 Liter i. v. Flüssigkeit Tag 1 + 2	

wesentlich geringer als mit der Kombination Paclitaxel/Cisplatin/5-Fluorouracil. Schwere Komplikationen blieben bislang aus. Die hämatologische Toxizität stand im Vordergrund, gastrointestinale Nebenwirkungen und Neurotoxizität waren moderat, die Alopezie entsprach den Erfahrungen mit Cisplatin. Die Rekrutierung für diese Studie wird aufgrund dieser ersten vielversprechenden Ergebnisse fortgesetzt.

Literatur

1 Ilson DH, Ajani J, Bhalla K, Forastiere A, Huang Y, Patel P, Martin L, Donegan J, Pazdur R, Reed C, Kelsen DP: Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol 1998;16:1826–1834.