

Neue Therapien: anti-Met-Antikörper zeigen erfolgversprechende Resultate

Systemtherapie beim Magenkarzinom

Die Chirurgie stellt die Behandlung der ersten Wahl beim lokalisierten Magenkarzinom dar. Der Einsatz der Systemtherapie prä- oder postoperativ kann die Heilungsraten verbessern. Die palliative Systemtherapie hat ihren Platz sowohl in der Erstlini- als auch der Zweitlinientherapie. Sie kann das Leben verlängern und auch die Lebensqualität verbessern.



Dr. med. Andreas Wicki
Basel

La chirurgie est le traitement de choix pour le cancer gastrique localisé. L'utilisation de thérapies systémiques pré- ou post-opératoire peut améliorer la survie. La thérapie palliative systémique a sa place dans la thérapie de première ligne aussi bien qu'en seconde ligne. Elle peut prolonger la vie et améliorer la qualité de vie.

Kurativ intendierte Systemtherapie

Bei einer R0 Resektion liegt die Heilungsrate beim Magenkarzinom im Stadium 1 bei gut 70%. Bei einer Erkrankung im Stadium 2 sinkt die Heilungsrate bei einer alleinigen Operation bereits auf ca. 35%. Um die Heilungsraten zu erhöhen, wurde der Einsatz von prä- und/oder postoperativen Systemtherapien in klinischen Studien geprüft. Kürzlich hat eine Cochrane Analyse die Überlegenheit der perioperativen Systemtherapie gegenüber der alleinigen Operation hinsichtlich Gesamtüberleben bestätigt (1). Bei der kurativ intendierten Systemtherapie gibt es im Wesentlichen zwei Modelle: das amerikanische, welches eine postoperative (adjuvante) Radiochemotherapie vorsieht (2) und das europäische, welches eine perioperative (neoadjuvante und adjuvante) Chemotherapie bevorzugt (3).

In der amerikanischen INT0116 Studie wurden Patienten nach Resektion des Magenkarzinoms mit einer 5-wöchigen Radiochemotherapie mit 5FU sowie 2 Gaben von 5FU in monatlichen Abständen behandelt. Das mittlere Überleben war 36 Monate in der Gruppe mit adjuvanter Radiochemotherapie und 27 Monate in der Gruppe mit alleiniger chirurgischer Therapie. Diese Studie wurde kritisiert, weil das chirurgische Staging der Lymphknotenstationen ungenügend war und der potenzielle Benefit der Therapie deshalb möglicherweise überschätzt wurde. Trotz der Diskussion über den adäquaten Umfang der Lymphknotenresektion definiert die INT0116 Studie im amerikanischen Raum weiterhin den Standard.

Der europäische MAGIC Trial untersuchte eine Chemotherapie mit 3 Zyklen Epirubicin, Cisplatin und 5FU (ECF) vor und 3 Zyklen ECF nach der Operation. Die Hazard Ratio für Tod war 0.75 (95% Konfidenzintervall 0.60–0.93, $p=0.009$), was zu einem 5-Jahres Überleben von 36% in der Gruppe mit Chemotherapie im Vergleich zu 23% in der Gruppe mit alleiniger Operation geführt hat. ECF ist in Europa der Standard, bleibt aber insgesamt eine eher schwierige Therapie: einerseits muss das 5FU als Dauerinfusion über Wochen hinweg intravenös gegeben werden, andererseits hat das Epirubicin eine beträchtliche, v.a. kardiale, Toxizität. Es stellen sich damit zwei Fragen: kann das 5FU durch Capecitabine ersetzt werden? Und kann auf das Epirubicin verzichtet werden?

In Analogie zur REAL-2 Studie bei Patienten in einer palliativen Situation (4) ersetzen viele onkologische Kliniken intravenöses 5FU durch perorales Capecitabine. Bisweilen wird aus Gründen der Toxizität

auch Cisplatin durch Oxaliplatin ersetzt. Neben dem Analogieschluss zu REAL-2 haben zudem die adjuvanten Studien ARTIST und CLASSIC den Einsatz von Capecitabine und Cis- bzw. Oxaliplatin nach Tumorresektion geprüft. Aufgrund der Daten aus den palliativen sowie den adjuvanten Studien ist es wohl vertretbar, Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabine (EOX) anstelle von ECF einzusetzen, obwohl es keinen direkten Vergleich von ECF und EOX im perioperativen Setting gibt.

Zum Verzicht auf Epirubicin gibt es zwei wichtige Studien: den französischen FNLCC/FFCD Trial und die EORTC 40954 Studie. Die FNLCC/FFCD Studie hat einen OS Benefit der perioperativen Cisplatin/5FU Therapie gezeigt. Die EORTC 40954 Studie mit Cisplatin/5FU hat hingegen keinen Vorteil im Gesamtüberleben zeigen können. Allerdings wurde die EORTC Studie aufgrund der schlechten Rekrutierungszahlen vorzeitig geschlossen (nach Einschluss von 144 statt der geplanten 360 Patienten), sodass die Studie nicht genügend gepowert war, um einen OS Benefit zu zeigen. Deshalb ist die Wahrscheinlichkeit gross, dass trotz der negativen EORTC Studie die Cisplatin/5FU Therapie die Heilungsrate verbessern kann. Einen direkten Vergleich zwischen Epirubicin-haltiger und Epirubicin-freier perioperativer Therapie gibt es nicht. In unserer Klinik geben wir das Epirubicin den jüngeren Patienten ohne Comorbiditäten, während wir bei älteren Patienten oder Patienten mit vielen anderen Erkrankungen gelegentlich auf das Epirubicin verzichten. Alternative Dreifachkombinationen wie Docetaxel, Cisplatin und 5FU wurden ebenfalls in Studien getestet. Die Datenlage für diese Kombinationen bleibt jedoch eher dünn und die Toxizität einer Taxan-haltigen Tripeltherapie ist nicht zu unterschätzen.

Welche Patienten qualifizieren für eine perioperative Therapie? In der MAGIC Studie wurden Patienten mit einem ECOG Performance Status von 0 oder 1 und einem Tumorstadium 2 oder 3 eingeschlossen. Patienten in schlechtem AZ oder Patienten mit einem klinischen Stadium 1 waren nicht in der Studie. Die Grenze, ab welcher Patienten von einer perioperativen Therapie profitieren, ist nicht klar gezogen. Zudem ist das Stadium vor der Operation bisweilen schwierig einzuschätzen. In unserer Klinik geben wir die Systemtherapie bei allen nodal positiven Patienten sowie ab dem Stadium T3 auch bei nodal negativen Patienten.

Zum Schluss bleibt anzumerken, dass nur 42% der Studienpatienten die perioperative Chemotherapie gemäss dem MAGIC Protokoll bekommen haben. Vor allem die postoperative Chemotherapie konnte nur in bescheidenem Ausmass durchgeführt werden. Ähnliche Zahlen liegen auch von der FNLCC/FFCD Studie vor. Deshalb holen die Patienten den OS Benefit wahrscheinlich primär in der präoperativen Chemotherapie ab.

Palliative Systemtherapie

In der palliativen Situation steht wie immer die Abwägung von Therapienutzen und therapieassoziierten Nebenwirkungen im Vordergrund. Prinzipiell kann die palliative Systemtherapie das Leben verlängern und die Lebensqualität verbessern (5).

In der ersten Therapielinie hat die oben bereits erwähnte REAL-2 Studie (4) die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen von ECF, ECX, EOF und EOX verglichen. Die Effektivität der Chemotherapie war dieselbe, wenn Capecitabine statt 5FU oder Oxaliplatin statt Cisplatin verabreicht wurden. Die Nebenwirkungen von 5FU und Capecitabine waren vergleichbar. Cisplatin verursachte häufiger Grad 3 oder 4 Neutropenie, Alopezie, Niereninsuffizienz und Thrombembolie, während Oxaliplatin häufiger Diarrhöe und vor allem Neuropathie auslöste. Da EOX einfacher zu applizieren ist als die anderen Schemata, setzten wir in unserer Klinik regelmässig EOX als Erstlinientherapie ein. Je nach Allgemeinzustand und Comorbiditäten der Patienten deeskalieren wir die Therapie durch Dosisreduktion oder das Weglassen von Epirubicin und/oder Oxaliplatin. Für alternative Chemotherapien wie z.B. DCF (Docetaxel, Cisplatin, 5FU) oder FLO (5FU, Oxaliplatin) gibt es ebenfalls einige (weniger robuste) Daten. Wir setzten diese Chemotherapieschemata im Rahmen von individuellen Therapieentscheiden gelegentlich ebenfalls ein.

Etwa 20 bis 25% der Magenkarzinome sind Her2 positiv. In dieser Gruppe ist in Anlehnung an den TOGA Trial die Erstlinientherapie mit Cisplatin, 5FU (oder Capecitabine) und Trastuzumab der Standard (6). Der Grad der Her2 Amplifikation hat offenbar einen gewissen prädiktiven Wert für das Therapieansprechen und das Überleben unter Therapie. Trastuzumab verbessert das Überleben um knapp 3 Monate gegenüber Cisplatin und 5FU/Capecitabine plus Placebo.

In der zweiten Linie hat die Chemotherapie ebenfalls einen Stellenwert (7). In Phase 3 Studien mit allerdings ungenügenden Patientenzahlen haben sowohl Taxane als auch Irinotecan einen Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt. Ramucirumab, ein Antikörper gegen den vascular endothelial growth factor 2 (VEGFR2), hat als Monotherapie ebenfalls das Überleben von Patienten mit Progress nach Erstlinientherapie verbessert (8). Ramucirumab ist bisher in der Schweiz noch nicht zugelassen, jedoch ist das Dossier bei der Zulassungsbehörde SwissMedic eingereicht.

Einige Studien haben den Nutzen einer anti-Her2 Therapie in der zweiten Linie untersucht. Konklusive Daten stehen jedoch noch aus. In unserer Klinik biopsieren wir die Patienten mit initial Her2 positivem Magenkrebs vor Beginn der Zweitlinienbehandlung erneut. Wenn Her2 weiter positiv ist (was in unserer Erfahrung nicht immer der Fall ist), versuchen wir, auch in der zweiten Linie eine anti-Her2 Therapie einzusetzen.

Neue Therapien

Von den neuen Substanzen in klinischen Studien sind die anti-Met Antikörper am weitesten fortgeschritten. Der anti-Met Antikörper Rilotumumab hat in einer Phase 2 Studie einen Überlebensvorteil bei Patienten mit Met-positivem Magenkarzinom (wenn > 50% der Zellen in der Immunhistochemie cMet exprimieren) gezeigt. Eine Phase 3 Studie mit ECX-Chemotherapie plus Rilotumumab oder Placebo in der ersten Linie ist nun am Laufen (RILOMET-1). Onartuzumab, ein anderer anti-Met Antikörper, wird ebenfalls in der ersten Linie in Kombination mit mFolfox6 in einer Phase 3 Studie getestet (MetGastric Trial). Eine der anderen neuen Substanzen, die sich in klinischer Testung befinden, ist Apatinib (ein VEGFR Inhi-

bitor). Die Phase 2 Daten für diese Substanz waren recht gut, jedoch stehen weitere Studien noch aus. Eine Phase 3 Studie mit Everolimus als Monotherapie in der zweiten oder dritten Linie war hingegen negativ und hat keinen Überlebensvorteil gezeigt (9).

Dr. med. Andreas Wicki

Abteilung Onkologie und Departement Biomedizin
Universitätsklinik Basel, Petersgraben 4, 4031 Basel
andreas.wicki@usb.ch

Literatur:

1. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. GE Adenocarcinoma Meta-analysis Group. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 5. Art. No.: CD008107. DOI:10.1002/14651858.CD008107.pub2.
2. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001;345:725-30
3. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355:11-20
4. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008;358:36-46
5. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3. Art. No.: CD004064. DOI: 10.1002/14651858.CD004064.pub3.
6. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010; 376: 687-97
7. Kim HS, Kim HJ, Kim SY, et al., Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. Ann Oncol, 2013
8. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RE-GARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2014; 383: 31-39
9. Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. J Clin Oncol 31:3935-3943

Take-Home Message

- ◆ Die peri- oder postoperative Systemtherapie erhöht die Heilungschancen beim lokalisierten Magenkarzinom. 3 Zyklen ECF oder EOX vor und nach der Operation sind ein möglicher Standard
- ◆ Es gibt Evidenz für einen OS Benefit der palliativen Systemtherapie in der ersten und in der zweiten Linie. Klassische Erstlinientherapien sind EOX beim Her2 negativen und Cisplatin, 5FU/Capecitabine und Trastuzumab beim Her2 positiven Magenkarzinom. In der zweiten Linie gibt es Daten für einen Überlebensvorteil mit Taxanen, Irinotecan und Ramucirumab
- ◆ Anti-Met-Antikörper zeigen erfolversprechende Resultate bei den Met-exprimierenden Magenkarzinomen

Message à retenir

- ◆ Le traitement de système péri- ou post-opératoire augmente les possibilités de guérison dans le carcinome gastrique localisé. Trois cycles ECF ou EOX avant ou après l'opération sont un standard possible
- ◆ Il existe des preuves d'un bénéfice des traitements de système palliatifs dans la première et dans la deuxième ligne. Les traitements de première ligne classiques sont EOX dans le cancer gastrique HER2 négatif et le cisplatine, 5FU/capecitabine et trastuzumab dans le cancer gastrique HER2 positif. Dans la deuxième ligne, il y a des données pour un avantage de survie avec taxanes, irinotécan et ramucirumab
- ◆ Les anticorps anti-Met montrent des résultats prometteurs dans le cancer de l'estomac Met-exprimant