Die medikamentöse Therapie des Magenkarzinoms

Neue Ansätze in der adjuvanten und palliativen Situation

In der Therapie des Magenkarzinoms haben sich in den letzten rund zehn Jahren einige Veränderungen ergeben. Dabei hat sich sowohl die perioperative Behandlung unter Einsatz neuer chirurgischer Techniken geändert als auch die Systemtherapie in der palliativen Situation. Es bestehen trotz insgesamt schlechter Prognose einige Optionen für die Erst- bis Drittlinientherapie, die Rolle der Immuntherapie wird derzeit diskutiert.

DONAT DÜRR, DANIEL REDING

SZO 2019; 4: 5–8.

Donat Dürr

Daniel Reding

Magenkrebs stellt ein relevantes Gesundheitsproblem dar. Dieser Tumor ist weltweit die am vierthäufigsten diagnostizierte und die am zweithäufigsten letal ausgehende Krebserkrankung (1). Die statistischen Daten lassen erahnen, dass das Magenkarzinom – auch wenn es im lokalisierten Stadium diagnostiziert wird – leider häufig zum Tod führt. Die Patienten sterben primär an den Metastasen. Effektivere Systemtherapien – sei das in kurativer oder palliativer Absicht – sind deshalb dringend gefragt.

Perioperative/adjuvante Therapie

Trotz fehlender radiologischer Zeichen von Metastasen entwickeln Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom häufig Rückfälle. Deshalb wird international ab einem Tumorstadium T2/T3 oder bei positivem Nodalstatus neben der lokalen operativen Resektion eine zusätzliche Therapie empfohlen. Wie die Therapie sich zusammensetzt, wird international unterschiedlich gehandhabt. In Europa bevorzugt man eine perioperative Chemotherapie (d.h. Chemotherapie vor und nach der Operation), in den asiatischen Ländern eine alleinige adjuvante Chemotherapie, in den USA teilweise nach wie vor eine adjuvante kombinierte Radiochemotherapie, basierend auf den MacDonald-Daten aus dem Jahre 2001 (2).

ABSTRACT

Systemic treatment in gastric cancer – new aspects

Gastric cancer is still a disease with a poor prognosis unfortunately. Therefore, surgery alone is insufficient in locally advanced cancers; eight perioperative cycles of FLOT is the current standard in Europe. In the palliative setting HER2-Neu expression influences the chemotherapy protocol in the first-line. The combination paclitaxel/ramucirumab and trifluridin/tipiracil are good options for second and third line. The role of immunotherapy – disregarding patients with a MSI or EBV-subtype – is still an issue of discussion.

Keywords: Gastric cancer, FLOT, Immunotherapy, MSI

Neue Ansätze nach D2-Resektion

Die postoperative, kombinierte Radiochemotherapie wird wahrscheinlich – selbst in den USA – zunehmend in den Hintergrund rücken. Die MacDonald-Daten zeigten einen Benefit bei Patienten, die mehrheitlich keine D2-Resektion erhalten hatten; heutzutage stellt die D2-Resektion aber die anzustrebende Operation dar, womit diese Daten an Relevanz verlieren.

Im Weiteren wurde am diesjährigen ASCO-Kongress die ARTIST-II-Studie präsentiert (3): Diese Studie prüfte die aus der ARTIST-I-Studie stammende Hypothese, dass Patienten mit einem nodal-positiven Magenkarzinom nach D2-Dissektion von einer adjuvanten, kombinierten Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie profitieren könnten. Leider zeigte die zusätzliche Radiotherapie keinen Benefit. Zu dem gleichen Schluss kam auch die CRITICS-Studie, wobei die Patienten in dieser Studie bereits präoperativ mit einer Chemotherapie behandelt wurden (4).

Das FLOT-Regime

In Europa werden Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom mit einer perioperativen Chemotherapie behandelt. Für lange Zeit stellte das MAGIC-Protokoll (perioperative Gabe von ECF) den Standard dar. Eric Cunningham, der Begründer dieses Chemotherapieprotokolls, versuchte im weiteren Verlauf durch das Hinzufügen von Bevacizumab, einen zusätzlichen OS-Benefit herauszuholen (5). Leider fiel diese Studie negativ aus. Auch andere Biologics, wie EGFR- und MET-Inhibitoren, wurden in diesem Kontext geprüft; es zeigte sich aber kein zusätzlicher Vorteil.

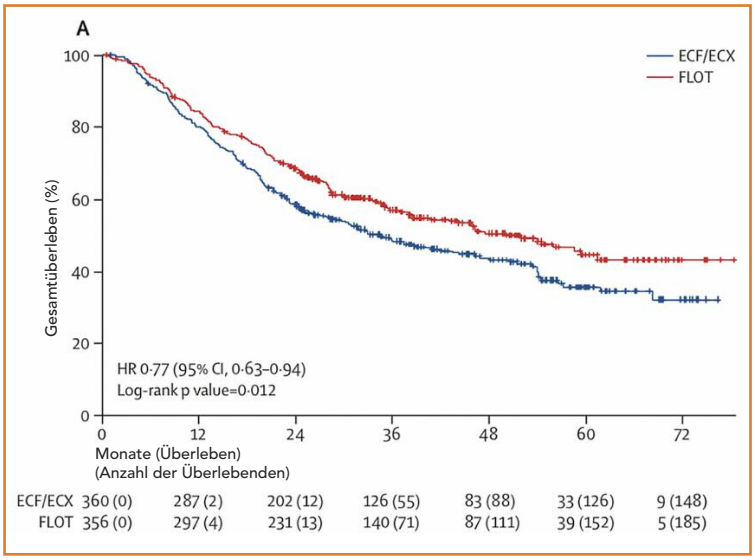

Abbildung 1: OS-Daten zum FLOT- versus ECF-Schema perioperativ (adaptiert nach Quelle [9]).

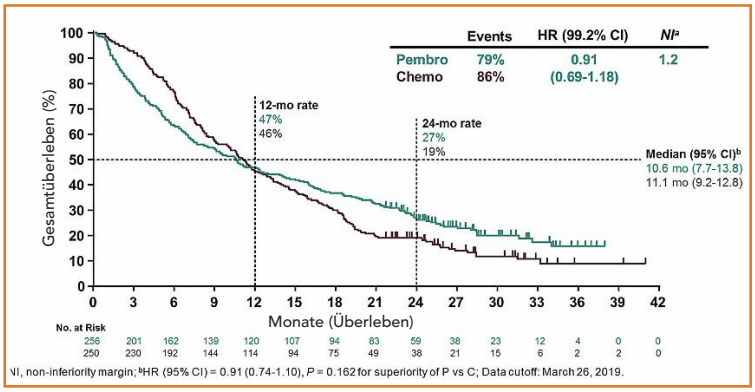

Abbildung 2: OS-Daten der KEYNOTE-062-Studie mit Pembrolizumab versus Chemotherapie (CPC ≥ 1) (adaptiert nach [12]).

Die deutsche Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) verfolgte einen anderen Ansatz. Epirubicin, dessen Stellenwert in der palliativen Situation umstritten ist, wurde durch das Taxan Docetaxel (FLOT-Regime) ersetzt. In der kürzlich im «Lancet» publizierten Studie konnte gezeigt werden, dass FLOT versus ECF/ECX einen Benefit beim OS von 15 Monaten herausholt. Das ist aus unserer Sicht ein bedeutender Schritt nach vorn, insbesondere wenn man bedenkt, dass FLOT nicht mit höherer Toxizität verbunden ist als ECF/ECX (Toxizität Grad 3 bis 4 in beiden Armen 26% vs. 25%) (6). Damit stellt FLOT aus unserer Sicht zurzeit die Therapie der Wahl im perioperativen Setting dar.

Abkürzungen:
CPS = Combined Positive Score
ECF = Epirubicin, Cisplatin, Fluorouracil
ECX = Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin
FLOT = Fluorouracil, Leucovrin, Oxaliplatin, Taxotere
MSI = Mikrosatelliteninstabiliät
PFS = progressionsfreies Überleben
OS = Gesamtüberleben

Palliative Therapie

Gemäss internationalen Guidelines richtet sich die Therapie des metastasiertem Magenkarzinoms nach dem HER2-neu-Status. Patienten mit einem HER2-neu-negativen Magenkarzinom sollen mit einem Platin- (Cisplatin oder Oxaliplatin) und 5-FU-Derivat (5-FU oder Capecitabin) behandelt werden. Als Alternative kann – zum Beispiel bei einer Kontraindikation für ein Platinderivat – die Kombination Irinotecan/5-FU, basierend auf den DANK-Daten (7), erwogen werden.

Wiederholt wurde in der Vergangenheit versucht, diesen Standard durch das Hinzufügen einer dritten Substanz zu verbessern. Die zusätzliche Gabe eines Anthrazyklins (Epirubicin) zeigte in der von der Gastric Group 2013 publizierten Metaanalyse keinen Benefit bezüglich des PFS und des OS (8). Im Gegensatz dazu brachte Docetaxel (75 mg/m^2) als dritte aktive Substanz in der V325-Studie einen signifikanten, aber klinisch nicht relevanten Überlebensvorteil (9,2 vs. 8,6 Monate); die Grad-3-Toxizität war mit 69% aber so hoch, dass sich dieses Chemotherapieprotokoll international nicht durchsetzte. Die AIO erarbeitete parallel dazu das FLOT-Schema, bei dem auch alle drei aktiven Substanzen (Platinderivat, 5-FU und Docetaxel als Taxanderivat) enthalten sind, das aber aufgrund unterschiedlicher Dosierung derselben Substanzen von den Patienten deutlich besser toleriert wird. Leider liegen uns nur Phase-II-Daten für dieses Chemotherapieprotokoll in der ersten Linie vor (9). Es fehlen bisher vergleichende Daten zum FLOT- versus andere Regime, welche einen Überlebensvorteil belegen. Im Weiteren ist der Einsatz von FLOT – basierend auf einer anderen Phase-II-Studie von Al-Batran (10) – bei Patientinnen und Patienten über 65 Jahre zwar möglich, aber mit einer beträchtlichen Toxizität und entsprechenden Einbusse der Lebensqualität verbunden.

Neue Ansätze – präsentiert am ASCO-Kongress 2019

Zweierkombination CapOx

Interessanter scheint uns hier der Ansatz einer neuen englischen Studie (11) zu sein; präsentiert wurden die Studiendaten bezüglich der Erstlinientherapie bei älteren Patienten (Durchschnittsalter 76 Jahre) mit einem metastasierten Magenkarzinom an der diesjährigen ASCO-Jahrestagung. In dieser neuen Studie wurden ältere Patienten mit der Zweierkombination CapOx in unterschiedlicher Dosierung (100%, 80%, 60%) behandelt (d.h.: 100% = Capecitabin 625 mg/m^2 bid kontinuierlich, Oxaliplatin 130 mg/m^2 q3w).

Primärer Endpunkt dieser Phase-III-Studie war die Nichtunterlegenheit der 80%-Dosis- und der 60%-Dosis-Gruppe – jeweils verglichen zur 100%-Dosis-Gruppe in Bezug auf das PFS und das OS. Die Non-Inferiority konnte in beiden experimentellen Armen gezeigt werden. Gemäss Selbsteinschätzung der Patienten wie auch gemäss klinischer Einschätzung der behandelnden Ärzte profitierten die Patienten in der 60%-Gruppe am meisten von der Therapie.
Diese Arbeit sollte uns ermuntern, bei älteren Patienten eine Zweierkombination in deutlich reduzierter Dosis einzusetzen – die jeweils bei uns Onkologen vorherrschende Angst, damit auch Wirksamkeit zu verlieren, konnte klar widerlegt werden.

KEYNOTE-062-Studie

Mit grosser Spannung wurde am diesjährigen ASCO-Kongress auch die KEYNOTE-062-Studie (12) erwartet. Die Hoffnung war, dass – in Analogie zum Bronchuskarzinom – sich die Kombination von Chemotherapie und dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab positiv auswirkt. Leider zeigte sich kein Unterschied bezüglich PFS und OS. Im zweiten experimentellen Arm erhielten die Patienten lediglich Pembrolizumab, das heisst, eine Behandlung ohne Chemotherapie. Bei Patienten mit einer CPS-Ratio von ≥ 1 war – was das Überleben anbelangt – die Immuntherapie der Chemotherapie nicht unterlegen, bei einer CPS-Ratio von 10 war die Immuntherapie tendenziell eher besser, wenn auch keine Signifikanz erreicht wurde. Interessanterweise kreuzen sich die Überlebenskurven der Patienten mit einem CPS-Score von ≥ 1 nach zirka 12 Monaten: Initial fuhren die Patienten mit der Chemotherapie besser; im weiteren Verlauf profitierten sie mehr von der Immuntherapie. Dieser Kurvenverlauf spricht klar für einen Subgruppeneffekt, den es weiter zu analysieren gilt. Patienten mit einer MSI wie auch Patienten mit einem Magenkarzinom vom EBV-Subtyp, von denen wir wissen, dass sie von einer Immuntherapie profitieren, wurden in der oben erwähnten Studie ebenfalls eingeschlossen, womit der Benefit für Patienten, die nicht zu diesen beiden Subgruppen gehören, noch viel schwieriger zu interpretieren ist.
Aus unserer Sicht ist damit diese Studie nicht «practice changing»: Eine Chemotherapie bleibt bei Patienten, die keine MSI und kein Magenkarzinom vom EBV-Subtyp aufweisen, nach wie vor die Therapie der Wahl. Bei Patienten mit einem CPS-Score von ≥ 10 kann – insbesondere bei reduziertem ECOG-Performance-Score – eine primäre Immuntherapie erwogen werden, da die Nebenwirkungsrate im Rahmen der Immuntherapie geringer ist als bei der Chemotherapie. Vorgängig muss diesbezüglich aber die Krankenkasse angefragt werden, da Pembrolizumab in dieser Indikation weder zugelassen noch kassenpflichtig ist.

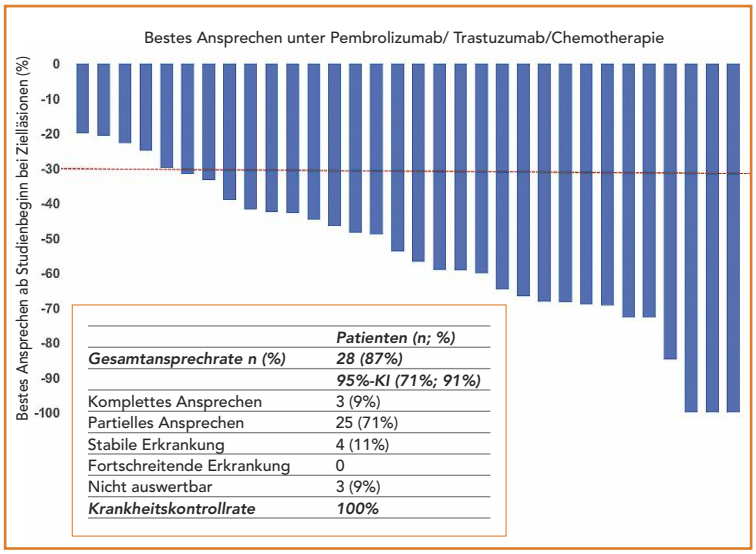

Abbildung 3: Ansprechrate von Trastuzumab/Pembrolizumab plus Oxaliplatin und Capecitabin
(adaptiert nach Quelle [13]).

HER2-neu-positives Magenkarzinom

Beim metastasierten HER2-neu-positiven Magenkarzinom ist seit dem im Jahre 2010 publizierten TOGA-Trial kein Fortschritt mehr gelungen. Grosse Phase-III-Studien unter Einsatz der beim Mammakarzinom sehr erfolgreich verwendeten HER2-gerichteten Substanzen wie Pertuzumab oder T-DM1 fielen leider negativ aus.
Am ASCO-GI-Symposium 2019 wurde eine am Memorial Sloan Kettering Cancer Center durchgeführte Phase-II-Studie (13) präsentiert, welche nach unserer Meinung vielversprechende Ergebnisse lieferte. Basierend auf präklinischen Daten, wurde die analog der TOGA-Studie standardmässig eingesetzte Therapie mit Trastuzumab, Oxaliplatin und Capecitabin mit dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab ergänzt – im ersten Zyklus erhielten die Patienten lediglich die beiden Antikörper. Bereits darunter zeigte mehr als die Hälfte der Patienten ein Ansprechen, sodass von einem synergistischen Effekt von Trastuzumab und Pembrolizumab auszugehen ist. Unter Hinzufügen der Chemotherapie stieg die Ansprechrate auf 87%; bei allen 28 Patienten kam es zu einer Stabilisierung der Erkrankung. Gespannt darf man auf die Phase-III-Daten dieser Kombination sein.

Zweitlinientherapien

In der zweiten Linie des metastasierten Magenkarzinoms spielt der HER2-neu-Status keine Rolle mehr. Uns stehen als mögliche Substanzen Paclitaxel und Irinotecan zur Verfügung. In einer 2013 publizierten Studie (14) wurden diese beiden Substanzen als Monotherapie (Paclitaxel 80 mg/m^2 Tag 1, 8, 15 qw28; Irinotecan 150 mg/m^2 q2w) miteinander verglichen. Bezüglich PFS und OS zeigte sich kein Unterschied. In der RAINBOW-Studie (15) zeigte die Kombination

Paclitaxel plus Ramucirumab versus Paclitaxel plus Plazebo einen signifikanten OS-Benefit, sodass die Kombination Paclitaxel/Ramucirumab aus unserer Sicht die Therapie der Wahl in der zweiten Linie ist.
Qualifiziert der Patient nicht mehr für eine Kombinationstherapie, kann auch die Monotherapie mit Ramucirumab erwogen werden; gegenüber Plazebo weist diese Substanz ebenfalls einen signifikanten, aber sehr kleinen OS-Benefit auf (16).
Die KEYNOTE-061-Studie (17) untersuchte den Stellenwert von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel in der zweiten Linie bei Patienten mit einem CPS von 1: In Analogie zur weiter oben bereits erwähnten KEYNOTE-062-Studie zeigte sich kein Unterschied beim PFS und OS; wiederum profitierten die Patienten initial von der Chemotherapie, anschliessend von der Immuntherapie. Wenn man bedenkt, dass Paclitaxel in Kombination mit Ramucirumab einen Überlebensvorteil gegenüber der Paclitaxel-Monotherapie zeigte, verliert die Therapie mit Pembrolizumab in dieser Linie weiter an Bedeutung.

Drittlinientherapien

In der dritten Linie der Therapie des metastasierten Magenkarzinoms kann durch den Einsatz von Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zu Plazebo ein Überlebensvorteil von 2 Monaten erzielt werden. Erfreulicherweise ist dieser marginale Benefit nicht mit einer relevanten Toxizität assoziiert; bei den Grad-3- und -4-Nebenwirkungen kam es hauptsächlich zu hämatologischen Veränderungen, welche bekanntlich nicht mit einer verminderten Lebensqualität vergesellschaftet sind (18).
Gute Alternativen gibt es unserer Meinung in dieser Linie leider nicht; der Checkpoint-Inhibitor Nivolumab konnte in einer Phase-III-Studie (19) – ebenfalls in der dritten Linie – einen Überlebensvorteil von gut einem Monat zeigen. Leider wurden diese Daten bei asiatischen Patienten erhoben; inwieweit diese Daten auf die kaukasische Population extrapoliert werden können, bleibt offen. Wünschenswert wäre, wenn diese Resultate nach molekularen Subgruppen aufgeschlüsselt würden, damit man versteht, welche Gruppen von einer Immuntherapie profitieren.

Ausblick

Da in den letzten Jahren die Systemtherapie des metastasierten Magenkarzinoms leider nicht wirklich vorangetrieben werden konnte, erprobte die AIO einen anderen, aus unserer Sicht sehr interessanten Ansatz: Sie untersuchte den Stellenwert der Chirurgie in der oligometastasierten Situation – definiert als M1-Lymphknotenmetasen ± Befall eines Organs, weniger als 5 Metastasen, keine sichtbaren Periteonal- oder Pleurakarzinosen. Im AIO-FLOT3-Trial (Phase-II-Studie) zeigten Patienten mit oligometastasiertem, resektablem Magenkarzinom nach vier Zyklen FLOT plus Operation ein Überleben von 31 Monaten; Patienten mit Chemotherapie allein jedoch lediglich eines von 16 Monaten (20).
Zu sagen ist aber, dass die Patienten bezüglich der Operation nicht randomisiert wurden; damit besteht natürlich ein beträchtlicher Bias bezüglich wichtiger prognostischer Faktoren. Trotzdem wird die Hypothese der Chirurgie in der oligometastasierten Situation nun aufgegriffen und in der grossen Phase-III-Studie RENAISSANCE (AIO-FLOT5) weiter untersucht: Sollte sie positiv ausfallen, könnten wir dem bei unseren Patienten häufig geäusserten Wunsch nach einer Operation trotz Metastasen entsprechen und die beim Kolonkarzinom bereits erfolgreich gepflegte Kooperation mit den Kollegen der Chirurgie intensivieren. ■

Dr. med. Donat Dürr
(Erstautor, Korrespondenzadresse)
E-Mail: Donat.Duerr@zgks.ch

Dr. med. Daniel Reding

Onko-Zentrum für Hämatologie / Medizinische Onkologie
Zuger Kantonsspital
6340 Baar

Interessenkonflikte: keine.

Merkpunkte

- **Patienten mit einem Magenkarzinom** stellen eine sehr heterogene Gruppe dar; für eine optimale Therapie sollten sie jeweils an einem interdisziplinären Tumorboard präsentiert werden.
- **Als neuer Standard der perioperativen Therapie** gilt heutzutage das FLOT-Schema.
- **In der palliativen Situation** beeinflusst der HER2-neu-Status die Erstlinientherapie.
- **Paclitaxel plus Ramucirumab sowie Trifluridin/Tipiracil** stellen eine gute Zweit- bzw. Drittlinientherapien dar.
- **Bei nachgewiesener Mikrosatelliten-Instabilität** sowie beim Magenkarzinom vom EBV-Subtyp sollte, wenn möglich, im Verlauf eine Immuntherapie eingesetzt werden. Ihr Stellenwert bei den anderen Subtypen des Magenkarzinoms ist zurzeit leider noch unklar.

Quellen:

1. *Van Cutsem E et al.: Lancet 2016: 2654–2664.*
2. *Macdonald J et al.: NEJM 2001: 725–730.*
3. *Park SH et al.: ASCO 2019; Abstract 4001.*
4. *Cats A et al.: Lancet Oncology 2018: 616–628.*
5. *Cunningham D et al.: Lancet Oncology 2017: 357–370.*
6. *Al-Batran SE et al.: Lancet 2019: 1948–1957.*
7. *Dank M et al.: Annals of Oncology 2008: 1450–1457.*
8. *Gastric Group. Europ J Cancer 2013: 1565–1577.*
9. *Al-Batran SE et al.: Annals of Oncology 2008: 1882–1887.*
10. *Al-Batran SE et al.: Europ J Cancer 2013: 835–842.*
11. *Swinson D et al.: ASCO 2019; Abstract 4051.*
12. *Tabernero J et al.: ASCO 2019; Abstract LBA 4007.*
13. *Janjigian YY et al.: GI-ASCO 2019; Abstract 62.*
14. *Hironaka S et al.: J Clin Oncol 2013: 4438–4444.*
15. *Wilke H et al.: Lancet Oncology 2014: 1224–1235.*
16. *Fuchs Ch S et al.: Lancet 2014: 31–39.*
17. *Shitara K et al.: Lancet 2018: 123–133.*
18. *Shitara K et al.: Lancet Oncol 2018: 1437–1448.*
19. *Kang Y et al.: Lancet 2017: 2461–71.*
20. *Al-Batran SE et al.: JAMA Oncol 2017: 1237–1244.*