

Palliative Therapie des Magenkarzinoms – Ist die Targeted Therapie schon Standard?

PD Dr. med. Florian Lordick
Klinikum Braunschweig, Medizinische Klinik III (Hämatologie und Onkologie)

Bisherige Standardtherapie

Chemotherapie ist einer besten supportiven Therapie hinsichtlich der Überlebenszeit und der Lebensqualität beim metastasierten Magenkarzinom überlegen [Wagner et al. JCO 2006]. Diese Aussage gilt auch für ältere Patienten (≥ 70 Jahre) [Trumper et al. EJC 2006]. Kombinationschemotherapien führen zu einem längeren Überleben als eine Monotherapie mit 5-FU [Wagner et al. 2006]. In der Praxis etabliert haben sich Kombinationstherapien auf der Basis von Platin kombiniert mit 5-FU. Dabei ist Oxaliplatin mindestens so effektiv wie Cisplatin [Al-Batran et al. JCO 2008; Cunningham et al. NEJM 2008]. Bei älteren Patienten ist Oxaliplatin dem Cisplatin möglicherweise überlegen [Al-Batran et al. JCO 2008]. Orales Capecitabin ist intravenös verabreichtem 5-FU nicht unterlegen [Kang et al. Ann Oncol 2009; Cunningham et al. NEJM 2008]. Eine gepoolte Analyse zweier randomisierter Vergleichsstudien kommt zur Folgerung, dass Capecitabin überlegen sein könnte [Okines et al. Ann Oncol 2009]. Die zusätzliche Gabe von Docetaxel [Van Cutsem et al. JCO 2006] oder (mit eingeschränkter Evidenz) von Epirubicin [Wagner et al. JCO 2006] erhöht die Wirksamkeit, aber auch die Nebenwirkungsrate einer Platin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie. Eine Zweitlinientherapie gilt als wirksam [Thuss-Patience et al. ASCO 2009].

News 1: Trastuzumab wirksam bei Her2-positivem Magenkarzinom

Im Rahmen der multinationalen ToGA-Studie wurden 3807 Tumorproben aus 24 Ländern mittels Her2-FISH-Test (pharmDX) und Her2-Immunhistochemie (HercepTest) zentral untersucht. Her2-Amplifikation (FISH) und/oder Immunhistochemie-Score 3+ wurden als Her2-Positivität gewertet (Bang et al. submitted 2010)

22,1% der Proben erwiesen sich als Her-2 positiv mit gleicher Häufigkeit im europäischen und asiatischen Raum. Unterschiede in der Expressionsrate zeigten sich hinsichtlich der Primärtumorlokalisation und des Tumortyps nach Lauren. 33,2% der Tumoren des gastro-ösophagealen Übergangs versus 20,8% der Tumoren des

Magens waren Her2-positiv; $p > 0,001$. 32,2% der intestinalen Karzinome versus 6,1% der Karzinome vom diffusen Typ waren Her2-überexprimierend; $p < 0,001$.

Im therapeutischen Teil der ToGA-Studie wurden die 584 Patienten mit Her2-positivem Karzinom randomisiert in Arm A (Trastuzumab plus Cisplatin/Fluoropyrimidin-Chemotherapie) versus Arm B (Cisplatin/Fluoropyrimidin). Primärer Endpunkt war eine Verbesserung des Gesamtüberlebens. Die zusätzliche Gabe von Trastuzumab führte zu einer Verlängerung des Überlebens: 13,8 Monate (Arm A) versus 11,1 Monate (Arm B); $p = 0,0046$, des progressionsfreien Überlebens: 6,7 Monate (Arm A) versus 5,5 Monate (Arm B); $p = 0,0001$, und der Tumoransprechrates: 47,3% (Arm A) versus 34,5% (Arm B), $p = 0,0017$. In einer geplanten Subgruppenanalyse hatten den stärksten Benefit Patienten mit und immunhistochemisch 3+ oder immunhistochemisch 2+ und Her2-FISH-positiven Karzinomen. Eine asymptotische Verminderung der linksventrikulären Pumpleistung wurde unter Trastuzumab etwas häufiger beobachtet (4,6% Arm A versus 1,1% Arm B). Klinisch manifeste kardiale Ereignisse waren hingegen in beiden Studienarmen gleich häufig verteilt.

Die ToGA-Studie belegt die therapeutische Wirksamkeit von Trastuzumab für Her2-neu überexprimierende Karzinome des Magens und des gastro-ösophagealen Übergangs und führte zur Zulassung von Trastuzumab zur Therapie Her2-überexprimierender Karzinomen des Magens und des ösophago-gastralen Übergangs.

News 2: Bevacizumab führt nicht zur Verbesserung des Überlebens

Im Rahmen der multinationalen AVAGAST-Studie wurden 774 Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom (95% metastasiertes Stadium) randomisiert [Kang *et al.* ASCO 2010]. Die Hälfte der Patienten erhielt eine Standardchemotherapie (Cisplatin plus Capecitabin, alternativ 5-Fluorouracil) und Bevacizumab, die andere Hälfte Chemotherapie und Placebo. Der primäre Endpunkt war eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (angestrebte Hazard Ratio [HR] 0,78). Bevacizumab führte zu einer Verbesserung der Tumoransprechrates (37% vs. 46%, $p = 0,0315$), zu einer Verbesserung des Progressions-freien Überlebens (6,7 Mon vs. 5,3 Mon, $p = 0,0037$), jedoch nicht zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,87, $p = 0,1002$). Interessanterweise fallen beobachtete Unterschiede im Progressions-freien Überleben und im Gesamtüberleben in den asiatischen Patientenkollektiven deutlich kleiner aus als in Europa und Nordamerika. Dies lässt die Hypothese zu, dass die

Wirksamkeit von Bevacizumab bei Magenkarzinom vor genetischem oder tumorbiologischem Hintergrund neu bewertet werden muss. Korrelative Studien mit gesammelten Biomaterialien wurden bislang nicht präsentiert. Weitere prospektive Studien mit Bevacizumab in selektionierten Kollektiven sind möglicherweise angezeigt.

Zusammenfassung:

Die News 2010 für die palliative und biologisch zielgerichtete Therapie des Magenkarzinoms lassen sich zusammenfassen:

- (1) Trastuzumab plus Cisplatin/Fluoropyrimidin-Chemotherapie ist wirksam in der Behandlung Her2-überexprimierender Karzinome des Magens und des gastro-ösophagealen Übergangs, indem es zu einer Verbesserung der Tumoransprechrage, der progressionsfreien Überlebenszeit und des Gesamtüberlebens führt. Ca. 16% der Karzinome des Magens und des gastro-ösophagealen Übergangs sind in therapeutisch relevanter Ausprägung Her2-überexprimierend.
- (2) Der anti-angiogene Wirkstoff Bevacizumab führt in Kombination mit Chemotherapie zu keiner Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens und des ösophago-gastralen Übergangs. Zur Identifikation von Subgruppen, die von einer anti-angiogenen Therapie profitieren, sind weitere Studien erforderlich.

Literatur:

1. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Aggregate Data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903-9.
2. Trumper M, Ross PF, Cunningham D, et al. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *Eur J Cancer* 2006; 42: 827-34.
3. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, Rethwisch V, Seipelt G, Homann N, Wilhelm G, Schuch G, Stoehlmacher J, Derigs HG, Hegewisch-Becker S, Grossmann J, Pauligk C, Atmaca A, Bokemeyer C, Knuth A, Jäger E; Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 1435-42.
4. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008; 358: 36-46.
5. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, Lichinitser M, Guan Z, Khasanov R, Zheng L, Philco-Salas M, Suarez T, Santamaria J, Forster G, McCloud PI. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol*. 2009; 20: 666-73.
6. Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol*. 2009 May 27. [Epub ahead of print].
7. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 4991-7.

8. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Deist T, Hinke A, Bichev D, Lebedinzew B, Schumacher G, Gebauer B, Maier V, Reichardt P. Irinotecan versus best supportive care (BSC) as second-line therapy in gastric cancer: A randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s (abstr 4540).
9. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK, †for the ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy for the treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer. *Lancet* submitted 2010.
10. Kang Y, Ohtsu A, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park S, Lim H, Wu J, Langer B, Shah MA. AVAGAST: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol* 28:7s, 2010 (suppl; abstr LBA4007).