

# Sequenzielle Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms (NIO 3)

Becker/Kreisel-Büstgens, Minden; Ammon/Meyer/Müller, Göttingen; Wysk/Gaede/Ehlers/Rodewig, Hannover; Tessen, Goslar; Strohbach, Berlin; Kindler/Dietzmann, Berlin; Däbler, Freital; Sauer/Günther, Potsdam; Eschenburg, Güstrow; Aldaoud/Schwarzer, Leipzig; Otremba/Reschke, Oldenburg; Rohrberg/Hurtz/Schmidt, Halle; Tschechne/Luft, Lehrte; Lakner/Decker, Rostock; Nawka/Kühn, Berlin; Kairies, Greifswald; Spohn, Halle; Heine, Wolfsburg, Siehl/Söling, Kassel; IORC, Hamburg; Mohr, Berlin, Valdex, Schwerin; Schürer, Leipzig; Groß, Berlin; Blau, Berlin

## Einleitung

Die palliative Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms besteht meist in einer Abfolge verschiedener Therapien, die jeweils bis zum Progress oder Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen durchgeführt wird.

### First-line-Therapie:

Aufgrund der Daten vom ASCO 1999 (Douillard<sup>1</sup>) wurde Irinotecan in Kombination mit 5-FU und Folsäure für die First-line Therapie des kolorektalen Karzinoms zugelassen. In dieser europäischen Studie verglich man ein 5-FU-haltiges Schema (DeGramont oder AIO) mit einer Kombination aus dem 5-FU-haltigen Schema und Irinotecan. Mit 40,8% versus 23,1% Responderate bei 387 Patienten war der Kombinationsarm signifikant überlegen. Dies zeigte sich auch im medianen Gesamtüberleben (17,4 versus 14 Monate, p=0,031).

Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten, die in der Douillard-Studie<sup>1</sup> in der Untergruppe mit dem AIO-Schema behandelt worden waren (41 versus 35 Patienten), konnte keine Signifikanz im Überleben, aber in der Responderate gezeigt werden. Deshalb wurde eine EORTC-Studie<sup>2</sup> (in Deutschland unter Leitung von Prof. H. Köhne, Dresden) durchgeführt, die das AIO-Schema mit der Kombination 80 mg/m<sup>2</sup> CPT-11, 500 mg/m<sup>2</sup> Folsäure, 2,3 g/m<sup>2</sup> 5-FU verglich. Durch eine Reduktion der 5-FU-Gabe von 2,3 auf 2,0 g/m<sup>2</sup> konnte die Rate an Diarrhoen vom WHO-Grad 3/4 von 34% auf 19% gesenkt werden.

### Second-line-Therapie:

Van Cutsem<sup>3</sup>, Büchele<sup>4</sup> und Meyer<sup>5</sup> zeigten in Phase I/II-Studien die Machbarkeit der Kombination 85 mg/m<sup>2</sup> Oxaliplatin, 500 mg/m<sup>2</sup> Folsäure, 2,6 g/m<sup>2</sup> 5-FU bei Patienten, die mindestens eine Therapie im metastasierten Stadium des kolorektalen Karzinoms erhalten hatten.

Kretzschmar<sup>6</sup> belegte die Wirksamkeit von Oxaliplatin bei Patienten, die vorher mit Irinotecan behandelt worden waren.

### Third-line-Therapie:

Löffler<sup>7</sup> behandelte Patienten, die vorher eine wöchentliche HD-5-FU/FA-Therapie erhalten hatten, mit einer 24h-Infusion Irinotecan. Er empfiehlt eine Dosis zwischen 70-75 mg/m<sup>2</sup>.

Irinotecan ist als 3rd-line-Therapie, auch nach Oxaliplatin, wirksam<sup>8</sup>.

## Beobachtungsplan

Es sollten im Rahmen eines Qualitätssicherungsprojektes Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom mit einer sequenziellen Therapie behandelt und dokumentiert werden..

## Therapieplan

### 1st-line Therapie

Irinotecan 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. (60-90-min-Infusion)

Folsäure 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. (60-min-Infusion)

5-FU (2,3)-2,0 g/m<sup>2</sup> i.v. (24-h-Infusion)

an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, 36 (entsprechend Woche 1, 2, 3, 4, 5, 6)

Zwei Wochen Pause, dann Wiederholung der Therapie.

### 2nd-line Therapie

Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. (2-Stunden-Infusion) d 1, 15, 29

Folsäure 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. (60-min-Infusion)

5-FU 2,0 g/m<sup>2</sup> i.v. (24-h-Infusion)

an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, 36 (entsprechend Woche 1, 2, 3, 4, 5, 6)

Zwei Wochen Pause, dann Wiederholung der Therapie.

### 3rd-line Therapie

Irinotecan 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. (24-h-Infusion)

an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, 36 (entsprechend Woche 1, 2, 3, 4, 5, 6)

Zwei Wochen Pause, dann Wiederholung der Therapie.

Die Therapien wurden bis zum Auftreten eines Progresses bzw. inakzeptablen Nebenwirkungen fortgeführt. Eine Pause nach 4 Zyklen (4 x 6 Wochen) war bei stabiler Erkrankung möglich.

Bei erneutem Progress wurde die gleiche Therapie weitergeführt. Eine Kontrolluntersuchung zur Beurteilung des Ansprechens erfolgte jeweils während der Therapiepause. Nebenwirkungen wurden wöchentlich erfasst und dokumentiert.

## Patientencharakteristik

### Demographische Angaben

Anzahl der auswertbaren Patienten: 184

Altersmedian der Patienten: 62 Jahre (32-79 Jahre)

Medianer Karnofsky-Index zum Zeitpunkt der Ersterhebung: 90% (60-100%)

### Diagnose, Anamnese, Metastasenlokalisation

Tumordiagnose bei Ersterhebung	Patienten
Colonkarzinom	81 (44%)
Rektumkarzinom	103 (56%)

Metastasenlokalisationen bei der Ersterhebung	n = 249
Leber	122 (49%)
Lunge	39 (16%)
Lymphknoten	27 (11%)
Peritoneum	17 (7%)
Sonstiges	31 (12%)

## Ergebnisse

Von März 2000 bis Dezember 2002 wurden 222 Patienten mit einer 1st-line-Therapie behandelt und 184 Patienten dokumentiert. Von diesen 184 Patienten erhielten 118 (64%) eine 2nd-line-Therapie und 15 Patienten (13%) eine 3rd-line-Therapie mit Irinotecan mono. 109 (59%) Patienten erhielten ein Oxaliplatinhaltige Chemotherapie als 2nd-line-Therapie.

Es waren 25 Praxen beteiligt. Im folgenden wird die 1st-line-Therapie ausgewertet.

Zentren (n = 25)	Anzahl der Patienten
3	> 20
5	10-20
9	5-10
8	< 5

### Behandlungsdauer

Es wurden insgesamt 3.244 Kurse verabreicht. Im Median erhielt jeder Patient 18 Kurse (Spanne 1 -72).

### Begleitmedikation

Bei 674 Kursen (21%) kam Loperamid zum Einsatz.

### Gründe für Therapiebeendigung

Grund	n = 184
Tumorprogression	76 (41%)
Toxizität	14 (8%)
Verweigerung	13 (7%)
Tod	7 (4%)
andere Gründe	59 (32%)
keine Angabe	15 (8%)

### Wirksamkeit

#### bestes Tumoransprechen im Verlauf

Therapieerfolg	n = 184
CR	20 (11%)
PR	88 (48%)
OR	108 (59%)
NC	39 (21%)
PD	16 (9%)
keine Angabe/nicht beurteilbar	21 (11%)

## Überleben

	Monate	Spanne
Mediane Remissionsdauer	6,1	5,0-6,7
TTP (median)	6,8	5,8-7,9
Mediane Überlebenszeit vom Beginn der Metastasierung	25,4	23,9-34,1+

## Toxizität

### maximale Toxizität eines Nebenwirkungsereignisses pro Patient

Nicht-hämatologische Toxizität	WHO-Grad 1/2 n	WHO-Grad 3 n	WHO-Grad 4 n
Übelkeit	100 (54%)	14 (8%)	0
Diarrhoe	89 (48%)	22 (12%)	2 (1%)
Erbrechen	62 (34%)	14 (8%)	1 (1%)
Schmerzen	40 (22%)	5 (3%)	1 (1%)
Alopezie	31 (17%)	5 (3%)	0
Asthenie	29 (16%)	3 (2%)	0
Stomatitis	29 (16%)	0	0
Infektion	26 (14%)	0	0
Fieber	18 (10%)	0	0
Haut	18 (10%)	0	0

Hämatologische Toxizität	WHO-Grad 1/2 n	WHO-Grad 3 n	WHO-Grad 4 n
Anämie	61 (33%)	3 (2%)	1(1%)
Leukozytopenie	52 (28%)	5 (3%)	0
Thrombozytopenie	7 (4%)	0	0

## Diskussion

Die First-line-Therapie mit Irinotecan/AIO erfüllte die Erwartungen hinsichtlich des Ansprechens, des Überlebens und der Toxizität. Insbesondere das mediane Überleben von 25,4 Monaten bestätigte unsere vorausgegangenen Projekte eindrucksvoll und ist besser als in Studien gezeigt. 64% der Patienten erhielt eine Therapie mit Oxaliplatin als 2nd-line. In nur 13% der Fälle wurde eine Irinotecan-Monotherapie als 3rd-line verabreicht. Der Vergleich mit vorhandenen Phase-III-Studien ergibt folgendes:

### Asprechen

	Tournigand <sup>9</sup> FOLFIRI	Douillard <sup>1</sup> Irinotecan/DeGramont bzw. AIO	Köhne <sup>2</sup> Irinotecan/AIO	PIO Irinotecan/AIO
CR	3%	4%		11%
PR	53%	37%		48%
OR	56%	41%	50%	59%
SD	23%	38%		21%

### Überleben

	Tournigand <sup>9</sup> FOLFIRI	Douillard <sup>1</sup> Irinotecan/DeGramont bzw. AIO	Köhne <sup>2</sup> Irinotecan/ AIO	PIO Irinotecan/AIO
TTP (Monate)	8,5	6,7	8,5	6,8
Überleben (Monate)	21,5	17,4	20,1	25,4

### Toxizität-WHO-Grad 3/4

	Tournigand <sup>9</sup> FOLFIRI	Douillard <sup>1</sup> Irinotecan/DeGramont bzw. AIO	Köhne <sup>2</sup> Irinotecan/ AIO	PIO Irinotecan/ AIO
Diarrhoe	14%	44%	19%	13%
Leukozytopenie	24%	29%	7%	3%
Alopezie Grad 1-3	60%	37%	7%	20%