

# Irinotecan/5-FU/Folinsäure in der 2nd-line-Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms (NIO 2)

Ammon/Meyer/Müller, Göttingen; Hülsheger, Peine; Valdix, Schwerin; Kindler/Dietzmann, Berlin; Tessen, Goslar; Wysk/Gaede/Ehlers/Rodewig, Hannover; Rohrberg/Hurtz/Schmidt, Halle; Otremba/Reschke, Oldenburg; Ruffert, Jena; Nawka/Kühn, Berlin; Aldaoud/Schwarzer, Leipzig; Herrenberger/Keitel-Wittig/Kirsch, Berlin; IORC, Hamburg; Lebahn, Berlin; Spohn, Halle; Eschenburg, Güstrow; Sauer/Günther, Potsdam; Dobberstein, Hoyerswerda; Schwend/Strache, Berlin; Heine, Wolfsburg; Siehl/Söling, Kassel; Schmidt/Schneider-Obermeyer/Schweigert, Berlin; Tschecne/Luft, Lehrte

## Einleitung

Irinotecan in der Monotherapie verglichen mit einer 5-FU-haltigen Therapie<sup>1</sup> bzw. Best supportive care<sup>2</sup> bei bereits mit 5-FU-vorbehandelten Patienten in der palliativen Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms verbessert das mediane Überleben signifikant.

Desweiteren bewiesen eine europäische Studie von Douillard<sup>3</sup> et al. und eine amerikanische Studie von Saltz<sup>4</sup> et al., dass eine Hinzugabe von Irinotecan zu einer 5-FU-haltigen Chemotherapie in der First-line-Therapie des kolorektalen Karzinoms das Ansprechen signifikant gegenüber einem 5-FU-haltigen Schema erhöht. Auch das progressionsfreie und Gesamtüberleben wurden um 2,3 und 3,4 bzw. 2,7 und 2,2 Monaten verlängert.

## Beobachtungsplan

Es sollten Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom, die eine Kombinationstherapie aus Irinotecan/5-FU/Folinsäure als Second-line-Therapie erhielten, dokumentiert werden.

## Therapieplan

<b>Irinotecan</b>	80 mg/m <sup>2</sup> i.v. (60-min-Infusion)
Folinsäure	500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (2-h-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)

Eine Woche Pause, dann Wiederholung der Therapie.

Die Therapie wurde bis zum Progress bzw. inakzeptablen Toxizitäten fortgeführt. Eine Kontrolluntersuchung zur Beurteilung des Ansprechens erfolgte jeweils während der Therapiepause. Nebenwirkungen wurden wöchentlich erfasst.

## Begleitmedikation

### Übelkeit und Erbrechen

Es konnten prophylaktisch 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten oder andere Antiemetika eingesetzt werden.

### Akutes cholinerges Syndrom

Sofern dieses Symptom auftrat, wurde vor jeder weiteren Infusion 0,25 mg Atropin subkutan, wenn nicht kontraindiziert, gegeben.

### Verzögert einsetzende Diarrhoe

Loperamid 1 Kapsel (2 mg) alle 2 Stunden

- Beginn sofort nach dem Auftreten des ersten flüssigen Stuhls
- Dauer bis 12 Stunden nach dem letzten flüssigen Stuhl
- Höchstdauer der Gabe 48 Stunden (ohne Unterbrechung)

## Patientencharakteristik

### Demographische Angaben

Anzahl der auswertbaren Patienten: 80

Altersmedian der Patienten: 61 Jahre (42-77 Jahre)

Medianer Karnofsky-Index zum Zeitpunkt der Ersterhebung: 90% (50-100%)

### Diagnose, Anamnese, Metastasenlokalisierung

<b>Tumordiagnose bei Ersterhebung</b>	<b>Patienten</b>
Colonkarzinom	37 (46%)
Rektumkarzinom	43 (54%)

<b>Vorbehandlung</b>	<b>n</b>
Operation	77 (96%)
Strahlentherapie	35 (44%)
Adjuvante Chemotherapie	41 (51%)
Palliative Chemotherapie (eine)	80 (100%)

<b>Metastasenlokalisationen bei der Ersterhebung</b>	<b>n = 126</b>
Leber	59 (47%)
Lunge	28 (22%)
Lymphknoten	7 (5%)
Peritoneum	4 (3%)
Sonstiges	13 (10%)

## Ergebnisse

Von Dezember 2002 bis Dezember 2003 wurden in den beteiligten Schwerpunktpraxen 170 Patienten behandelt und 129 dokumentiert. Davon erhielten 45 Patienten eine 1st-line-Therapie und 80 Patienten eine 2nd-line-Therapie. Bei 4 Patienten liegen keine Informationen bezüglich der Therapiesequenz vor. Die Auswertung bezieht sich auf 80 Patienten, die das angegebene Therapieprotokoll erst als Second-line-Therapie erhielten.

<b>Zentren (n=25)</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
6 (24%)	> 10
6 (24%)	5-10
13 (52%)	< 5

### Behandlungsdauer

### Anwendung von Irinotecan

Es wurden 1.377 Infusionen verabreicht. Im Median erhielt jeder Patient 18 Kurse (3-51).

### Begleitmedikation

Loperamid wurde 274 x verabreicht (21%).

### Gründe für Therapiebeendigung

<b>Grund</b>	<b>n = 80</b>
Tumorprogression	38 (48%)
Verweigerung	6 (7%)
Toxizität	6 (7%)
andere Gründe	20 (25%)
Tod	5 (6%)
keine Angabe	5 (6%)

## Wirksamkeit

<b>Therapieerfolg</b>	<b>n = 80</b>
CR	5 (6%)
PR	30 (38%)
OR	35 (44%)
NC	32 (40%)
PD	7 (9%)
keine Angabe /nicht beurteilbar	6 (7%)

### Toxizität

maximale Toxizität eines Nebenwirkungsereignisses pro Patient

<b>Nicht-hämatologische Toxizität</b>	<b>WHO-Grad 1/2 n</b>	<b>WHO-Grad 3 n</b>	<b>WHO-Grad 4 n</b>
Diarrhoe	32 (40%)	14 (17%)	1 (1%)
Übelkeit	26 (33%)	2 (2%)	1 (1%)
Schmerzen	19 (24%)	2 (2%)	0
Alopezie	17 (21%)	3 (4%)	0
Erbrechen	16 (20%)	1 (1%)	1 (1%)
Asthenie	12 (15%)	1 (1%)	0
Infektion	10 (12%)	2 (2%)	0
Fieber	7 (9%)	1 (1%)	0
Stomatitis	6 (7%)	2 (2%)	0
Haut	10 (12%)	1 (1%)	0

<b>Hämatologische Toxizität</b>	<b>WHO-Grad 1/2 n</b>	<b>WHO-Grad 3 n</b>	<b>WHO-Grad 4 n</b>
Leukozytopenie	18 (12%)	3 (4%)	0
Anämie	17 (21%)	0	0
Thrombozytopenie	6 (7%)	1 (1%)	1 (1%)

## Überleben

Bei 65 Patienten wurde bis zum Tag der Auswertung (10. Dezember 2003) ein Progress diagnostiziert. Die Time to progression betrug dabei im Median 7,0 Monate (Spanne 5,5-8,4).

Von 80 Patienten sind bisher 48 Patienten verstorben.

Die mediane Überlebenszeit ab Therapiebeginn liegt bei 22,5 Monaten (Spanne 17,7-26,0+) bzw. 33,2 Monaten ab dem erstmaligen Metastasennachweis (27,3-43,3+).

## Diskussion

Mit der Kombination aus Irinotecan und 5-FU/Folinsäure in der Second-line-Therapie bei Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom konnte eine Remissionsrate von 44% erreicht werden. Bei weiteren 40% der Patienten stabilisierte sich die Erkrankung. In nur 9% der Fälle musste ein Progress diagnostiziert werden.

Das progressionsfreie Überleben mit 7,0 Monaten und das Gesamtüberleben mit 33,2 Monaten ab dem Tag der Metastasierung liegt erstaunlich hoch und deutlich über denen aus vorhandenen Phase-III-Studien.