

Irinotecan/5-FU/Folinsäure in der 1st-line-Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms (NIO 4)

Kairies, Greifswald; Kindler/Dietzmann, Berlin; Strohbach, Berlin; Rohrberg/Hurtz/Schmidt, Halle; Schwittay, Rötha; Siehl/Söling, Kassel; Tessen, Goslar; Eschenburg, Güstrow; Hülshäger, Peine; Schwindt, Plauen; Hutzschenreuter, Nordhorn; Aldaoud/Schwarzer, Leipzig; Lakner/Decker, Rostock; Däßler, Freital; Hauch, Erfurt; Peuser, Leipzig; Spohn, Halle; Müller-Hagen, Hamburg; Nawka/Kuhn, Berlin; Ammon/Meyer/Müller, Göttingen; Müller, Leer; Valdik, Schwerin; Mohr, Berlin, Kayser, Dannenberg; Bredt, Bremervörde; Günther/Sauer, Potsdam; Heim/Reichert, Berlin; Keppler, Neustadt; Maiwirth/Lebahn, Berlin; Walter, Wismar

Einleitung

Schmoll et al.¹ verglichen in einer Phase-III-Studie eine 5-FU-Bolustherapie (Mayo) mit einem 5-FU-Infusionsregime (AIO) bei Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom. Dabei wies das AIO-Regime eine signifikant längere progressionsfreie Zeit auf.

Douillard², Tournigand³ und Köhne⁴ et al. konnten zeigen, dass eine Hinzugabe von Irinotecan zu einem 5-FU- Infusionsregime das Überleben signifikant verlängert.

Eine Reduktion der 5-FU-Dosis von 2,3 auf 2,0 g/m² im Irinotecan/AIO-Regime ging einher mit einer Reduktion der Nebenwirkungen (WHO-Grad 3/4: Diarrhoe: 34% vs. 19%, WHO-Grad 2/3: Alopezie 13% vs. 7%)⁴.

Therapie	Dosierung	OR	TTP (Monate)	Überleben (Monate)	Toxizität WHO-Grad 3/4
Mayo ¹	20 mg/m ² Folinsäure 425 mg/m ² 5-FU bolus	11%	4	n.a.	8% Diarrhoe 11% Stomatitis
AIO ¹	500 mg/m ² Folinsäure 2,6 g/m ² 5-FU 24-h	20%	6,4	n.a.	20% Diarrhoe 6% Stomatitis
Douillard ²	wöchentlich 80 mg/m ² Irinotecan 500 mg/m ² Folinsäure 2,3 g/m ² 5-FU 24-h oder 2-wöchentlich 180 mg/m ² Irinotecan 200 mg/m ² Folinsäure, d 1+2 400 mg/m ² 5-FU bolus 600 mg/m ² 5-FU 22-h	41%	6,7	17,4	44% Diarrhoe
Tournigand ³	2-wöchentlich 180 mg/m ² Irinotecan 200 mg/m ² Folinsäure 400 mg/m ² 5-FU bolus 2,4-3 g/m ² 5-FU 46-h	56%	8,5	21,5	14% Diarrhoe
Köhne ⁴	500 mg/m ² Folinsäure 2,3 g/m ² 5-FU dann 2,0 g/m ² 5-FU	50%	8,5	20,1	34% Diarrhoe 19% Diarrhoe

Beobachtungsplan

Es sollten im Rahmen eines Qualitätssicherungsprojektes Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom mit Irinotecan/5-FU/Folinsäure in der First-line-Therapie behandelt und dokumentiert werden.

Therapieplan

Irinotecan	80 mg/m ² i.v. (60-90-min-Infusion)
Folinsäure	500 mg/m ² i.v. (2-h-Infusion)
5-FU	2,0 g/m² 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 am Tag 50.	
Die Therapie wurde bis zum Progress bzw. inakzeptablen Toxizitäten fortgeführt.	
Eine Pause nach 4 Zyklen (4 x 6 Wochen) bei stabiler Erkrankung war möglich.	

Begleitmedikation

- Übelkeit und Erbrechen*
Es konnten prophylaktisch 5-HT₃-Antagonisten oder andere Antiemetika eingesetzt werden.
- Akutes cholinerges Syndrom*
Es kam Atropin 0,25 mg subkutan zum Einsatz
- 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: 82
Altersmedian der Patienten: 62 Jahre (38-81 Jahre)
Allgemeinzustand (median) ECOG: 1 (0-2)

Diagnose, Anamnese, Metastasenlokalisation

Tumordiagnose bei Ersterhebung	Patienten
Colonkarzinom	56 (68%)
Rektumkarzinom	26 (32%)

Vorbehandlung (primär metastasiert)	n = 43	%
ohne Vorbehandlung	3	7,0
Operation	39	90,7
Strahlentherapie primär	1	2,3

Vorbehandlung (nicht primär metastasiert)	n = 39	%
neoadj. komb. Strahlen-/Chemotherapie + OP	1	2,6
neo. Strahlen-/Chemotherapie + OP + adj. CT	1	2,6
Operation	9	23,0
OP + adj. komb. Strahlen-/Chemotherapie	1	2,6
OP + adjuvante Chemotherapie	27	69,2

Metastasenlokalisationen bei der Ersterhebung	n = 119
Leber	62 (52%)
Lunge	21 (18%)
Lymphknoten	9 (8%)
Peritoneum	4 (3%)
Sonstiges	15 (16%)
Multipel	35 (43%)

Ergebnisse

Von Dezember 2002 bis Dezember 2003 wurden 200 Patienten behandelt und bisher 82 dokumentiert.

Behandlungsdauer
Anwendung von Irinotecan
Es wurden bisher 1.407 Infusionen, durchschnittlich 17,2 pro Patient (2-45) dokumentiert.

Gründe für Therapiebeendigung

Grund	n = 82
Tumorprogression	34 (41%)
best response	30 (37%)
Verweigerung	9 (11%)
andere Gründe*	5 (6%)
Toxizität	3 (4%)
Tod	1 (1%)

* 4 x Operation nachfolgend

Wirksamkeit

Therapieerfolg	n = 82
CR	9 (11,0%)
PR	46 (56,1%)
NC	13 (15,9%)
PD	7 (8,5%)
nicht beurteilbar	7 (8,5%)

Toxizität
maximale Toxizität eines Nebenwirkungsereignisses pro Patient (ausgenommen Alopezie)

Toxizität	WHO-Grad 3/4 n
Diarrhoe	14 (17%)
Übelkeit/Erbrechen	4 (5%)
Infektion	3 (4%)
Neutropenie	0 (0%)

Eine Therapieverschiebung wurde bei 14 Gaben (1%) dokumentiert, eine Dosisreduktion bei 33 Gaben (2%). 6 (7%) Patienten mussten stationär aufgenommen werden.

Überlebenszeiten

Progressionsfreies Überleben (TTP)

Das Zeitintervall vom Therapiebeginn bis zum Auftreten eines Progresses bzw. eines Rezidivs nach einer Remission (CR/PR/NC) beträgt im Median 194+ Tage (Spanne 52+ - 398+). Von 55 Patienten mit einer kompletten bzw. partiellen Remission leben noch 27 Patienten ohne Progress. 28 Patienten erlitten einen Progress bzw. verstarben.

Ereignisfreies Überleben (TTF)

Das Zeitintervall vom Therapiebeginn bis zum Progress bzw. Eintritt des Todes reicht von 24+ - 398+ und liegt im Median bei 182+ Tagen.

Von 82 Patienten leben noch 38 Patienten ohne Progress.

Diskussion

Die Optimierung des Kombinationsregimes Irinotecan/5-FU/Folinsäure durch die Reduktion der 5-FU-Dosis von 2,3 auf 2,0 g/m² ergab auch in diesem Projekt eine sehr gute Remissionsrate (CR/PR) von 67% verbunden mit einer geringen Rate an Nebenwirkungen (WHO-Grad 3/4: Diarrhoe 17%). Eine Endauswertung dieses Projektes wird zeigen, ob sich dieses gute Ansprechen wiederum auf das Überleben positiv auswirkt.

Die Ergebnisse einer First-line-Therapie bei unselektionierten Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom in der Praxis stimmen mit denen aus klinischen Studien überein.