

Wann sind die neuen Therapieregime indiziert?

Moderne Ansätze in der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms

A. Schalhorn, V. Heinemann

Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München
(Direktor: Prof. Dr. W. Hiddemann)

Nach Jahren der Stagnation konnte die Zulassung neuer Medikamente die Chemotherapie der fortgeschrittenen kolorektalen Karzinome erheblich verbessern. Der Topoisomerase-I-Inhibitor Irinotecan (= CPT-11) ist ebenso wie das DACH-Platinsalz Oxaliplatin als Monotherapie sowohl in der Erst- wie in der Zweittherapie effektiv. Eine besondere Bedeutung haben diese beiden Substanzen in Kombination mit der wöchentlichen hoch dosierten Therapie mit Folin-säure bzw. 5-Fluorouracil erlangt: Denn diese Strategie kann die Remissionsraten auf über 40% verdoppeln und zu einer signifikanten Überlebensverlängerung führen. Eine weitere Bereicherung sind orale Therapieansätze wie Capecitabin und UFT plus Folin-säure, die ähnlich effektiv sind wie klassische Bolusprotokolle mit 5-Fluorouracil und Folin-säure. Diese beiden Medikamente, die als so genannte Prodrugs 5-Fluorouracil erst in vivo freisetzen, ersetzen aber nicht die klassischen Folin-säure/5-FU-Hochdosisprotokolle (mit oder ohne Irinotecan bzw. Oxaliplatin). Sie können vielmehr dann in Erwägung gezogen werden, wenn an eine vergleichsweise einfache Therapie bei einem Patienten in weniger gutem Allgemeinzustand oder mit geringerer Aktivität und Motivation gedacht wird.

Für Jahrzehnte war die Monotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) der therapeutische Standard in der Behandlung der fortgeschrittenen metastasierten kolorektalen Karzinome (KRR). Im Gegensatz zu alten Lehrbuchangaben liegen die Remissionsraten in randomisierten Studien aber noch immer unter 20%, zumeist nur um 10%. Einen ersten Fortschritt brachte die Modulation der Wirkung von 5-Fluorouracil durch die Zugabe von Folin-säure (FA, „folinic acid“, Leucovorin), was die Hemmung der DNS-Synthese eindeutig verstärkt. Damit konnte eine höchst signifikante Steigerung der Remissionsraten auf Werte von mindestens 20% erreicht werden (1).

Zwar führte diese höhere Effektivität nur in wenigen Studien zu einer Verlängerung des Überlebens, und auch eine Metaanalyse konnte keinen Lebensgewinn beweisen. Trotzdem gilt Folin-säure/5-FU in den verschiedenen Modifikationen heute als der therapeutische Standard (16). Auch der größere klinische Gewinn durch eine Remission (oder einen guten Krankheitsstillstand) mit guten palliativen Effekten wie eine Besserung des Allgemeinzustands, einen Rückgang von Beschwerden und Schmerzen sowie oft auch einer Gewichtszunahme fordern die im Vergleich zur 5-FU-Monotherapie teuren FA/FU-Kombinationen.

Aus klinischer Sicht bestehen heute keine Zweifel, dass Patienten mit fortgeschrittenen metastasierten kolorektalen Karzinomen erheblich von einer Chemotherapie profitieren können und dass das Überleben in entsprechenden Studien im Vergleich zu einer alleinigen BSC („best supportive care“) um median drei bis sechs Monate verlängert wird. Die meisten Therapieansätze gehen immer noch von einer Folin-säure-5-FU-Kombination aus.

Dabei gewinnen jedoch – aufgrund der meist höheren Remissionsraten – Hochdosisprotokolle mit einer wöchentlichen Infusion des 5-FU über 24 Stunden (Protokoll nach Ardanan bzw. der Arbeitsgemeinschaft Internistischer Onkologen, AIO) im Vergleich zu klassischen, konventionell dosierten Bolus- oder Kurzinfusions-Protokollen (nach Poon bzw. Mayo, Machover oder das Münchner Protokoll) zunehmend an Bedeutung (Tab. 1). Doch obwohl mit dieser technisch etwas aufwändigeren Therapie Remissionsraten zwischen 20 und 40% zu erzielen sind, konnten sie das Überleben – zum Beispiel im Vergleich zu einem der Standardprotokolle – noch nicht eindeutig verlängern (18).

In den Protokollen von Poon et al. (13) sowie Machover et al. wird 5-

Flourouracil jeweils als Bolus gegeben, allerdings in einer niedrigeren Dosierung als bei den früheren 5-FU-Monotherapieprotokollen. Trotzdem muss im Einzelfall mit deutlichen toxischen Nebenwirkungen auf die Schleimhäute (Mukositis, Diarrhö) und das Knochenmark gerechnet werden. Basierend auf pharmakokinetischen Messungen haben wir daher in unserer Klinik vor Jahren ein Protokoll eingeführt, bei dem nach einer Standard-Folinsäuredosis von 300 mg das 5-Fluorouracil über zwei Stunden infundiert wird.

Die Patienten vertragen dieses Schema im Allgemeinen sehr gut und vor allem besser als die Protokolle mit einem 5-FU-Bolus. In den meisten Fällen können wir die 5-FU-Dosis von zunächst 500 mg/m² daher sogar noch steigern. Gravierende gastrointestinale Toxizitäten sehen wir bei korrekter Durchführung selten. Wird die Infusionsdauer von zwei Stunden deutlich unterschritten, muss man mit zunehmender Toxizität rechnen. Bei der Bolusgabe der von uns verwendeten relativ hohen 5-FU-Dosen würden dann schwerste und unter Umständen lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten.

Schon vor Jahren konnten wir mit dieser ambulant durchgeführten Therapie bei unseren möglicherweise selektionierten Patienten eine ausgesprochen günstige mediane Überlebenszeit von 17 Monaten erzielen (16). Das von Machover et al. angegebene Protokoll scheint nicht zu besseren Ergebnissen zu führen als das so genannte Mayo- oder Poon-Protokoll (13) und hat wegen seiner erheblichen Kosten durch die hohe Folinsäure-Dosierung zunehmend an Bedeutung eingebüßt.

Grundsätzlich ist bei jedem Einsatz einer 5-FU-haltigen Chemotherapie zu berücksichtigen, dass nicht nur die Dosierung sondern auch die Applikationsweise (Bolus, Infusion über wenige Stunden, über 24 Stunden oder über Wochen) die möglichen Nebenwirkungen entscheidend prägen. Man sollte daher die jeweiligen Protokolle genau einhalten, da Änderungen nicht nur die Verträglichkeit sondern auch die Wirkungen entscheidend beeinflussen können.

Ungewöhnliche Toxizität unter/nach 5-FU

Kommt es trotz protokollgerechter Durchführung einer Folinsäure/5-FU- bzw. 5-FU-Therapie zu schwerster Mukositis, besonders ausgeprägten Durchfällen, starker Leuko- und Thrombozytopenie und starkem Haarausfall, muss eine Störung im Katabolismus von 5-Fluorouracil in Erwägung gezogen werden. Möglicherweise liegt in diesen Fällen ein angeborener Defekt der Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) vor – ein Enzym, das normalerweise Uracil zu Dihydrouracil abbaut. Die Reduktion von 5-FU zu Dihydrofluorouracil bewirkt die Inaktivierung dieses Antimetaboliten.

Bei einem DPD-Mangel fallen die 5-FU-Spiegel unter Umständen extrem langsam ab und verursachen

letztlich schwerste und leider oft tödliche Nebenwirkungen. Besteht der geringste Verdacht auf einen solchen Defekt, darf 5-Fluorouracil auch nach Abklingen aller toxischen Nebenwirkungen erst wieder gegeben werden, wenn entweder das Enzym in den kernhaltigen Zellen des peripheren Blutes bestimmt oder eine Pharmakokinetik von 5-FU nach einer sehr niedrigen Testdosis gemessen wurde.

Etwa 50% aller Defekte im DPD-Gen sind durch eine Exon-14-Skipping-Mutation bedingt. Diese kann heute in den kernhaltigen Zellen des peripheren Blutes nachgewiesen werden. Da jedoch die üblichen Tests noch nicht alle Formen eines DPD-Defektes erfassen, schließt eine negative Untersuchung Störungen im 5-FU-Katabolismus noch nicht vollständig aus. Ohne begleitende

Tab. 1 Standardprotokolle zur systemischen Chemotherapie kolorektaler Karzinome

Low-dose-Folinsäure/5-Fluorouracil-Bolustherapie (13)

- Folinsäure (20-mg/m²-Bolus i.v., Tag 1–5)
- 5-Fluorouracil (425-mg/m²-Bolus i.v., Tag 1–5)
- Wiederholung nach vier und acht Wochen, danach alle fünf Wochen

Dosissteigerung von 5-FU um 10%, wenn im Intervall weder eine signifikante Knochenmarkstoxizität noch nichthämatologische Nebenwirkungen auftreten

Münchener Protokoll: Folinsäure/5-Fluorouracil (16)

- Folinsäure (300-mg-Bolus i.v., Tag 1–5)
- anschließend: 5-Fluorouracil (500 mg/m² als Zwei-Stunden-Infusion, Tag 1–5)
- Wiederholung alle drei bis vier Wochen

Laut den Angaben der WHO ist eine Dosisanpassung von 5-Fluorouracil nach der im Intervall beobachteten Toxizität bei jedem Folgezyklus erforderlich. In der Mehrzahl der Fälle ist eine Steigerung der 5-FU-Tagesdosis möglich. Die Infusionsdauer muss eingehalten werden!

- WHO-Toxizität 0 Steigerung der 5-FU-Tagesdosis um 50 mg/m²
- WHO-Toxizität 1 5-FU-Tagesdosis unverändert
- WHO-Toxizität ≥ 2 Reduktion der 5-FU-Tagesdosis um 50 mg/m²

wöchentliche Hochdosis-Folinsäure/5-FU-Therapie

- Folinsäure (500 mg/m² als Zwei-Stunden-Infusion)
- anschließend: 5-Fluorouracil (2 600 mg/m² als 24-Stunden-Infusion)
- wöchentliche Therapie x 6, Wiederholung ab Tag 50

Dosisreduktion des 5-Fluorouracils auf 2 100 mg/m² bei Auftreten von WHO-Toxizität ≥ 3. Bei der ersten Gabe sollten nur 2 100 mg/m² 5-FU infundiert werden, wobei bei guter Verträglichkeit mit der zweiten Infusion eine Steigerung der Dosis auf 2 600 mg/m² erfolgen sollte. Die Folinsäuredosis bleibt konstant bei 500 mg/m². Die Therapie sollte bis zum Progress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen fortgeführt werden.

pharmakokinetische Untersuchungen und eine Dosisadjustierung ist ein partieller DPD-Defekt eine Kontraindikation gegen eine Therapie mit 5-Fluorouracil. Bei den sehr seltenen Fällen (etwa 1:6 000–1:7 000?) mit einem vollständigen DPD-Defekt ist 5-FU grundsätzlich kontraindiziert.

■ Neue Chemotherapeutika

Derzeit werden zahlreiche neue Substanzen bzw. Kombinationen auf ihre Effektivität beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom untersucht. Diese lassen sich vier verschiedenen Gruppen zuordnen:

- den Thymidylatsynthase-Inhibitoren
- den so genannten DACH-Platin-salzen
- den Topoisomerase-I-Inhibitoren
- einer Gruppe verschiedener fluorierter Pyrimidine, die teil-

weise zudem mit Modulatoren kombiniert werden.

Raltitrexed

Raltitrexed (Tomudex®) hemmt die Thymidylatsynthase und ist in der First-line-Therapie etwa so effektiv wie ein klassisches Folin-säure/5-FU-Bolusprotokoll. Gegeben wird die Substanz als einzelne Bolusinjektion (3 mg/m²) alle drei Wochen. Im Vordergrund möglicher Nebenwirkungen stehen die Myelosuppression und rasch reversible Erhöhungen der Leberenzyme. Klinisch relevant kann vor allem eine Asthenie werden.

Wir wenden Raltitrexed nur im seltenen Einzelfall bei Berufstätigen an, welche die klassischen FA/FU-Protokolle und deren moderne Kombinationen wegen der größeren zeitlichen Belastung und möglicher Nebenwirkungen zunächst ablehnen. Relevante Ergebnisse zur Effektivität

in der Second- oder Third-line-Therapie liegen nicht vor. Da Raltitrexed in Deutschland bislang nicht zugelassen ist, muss es aus dem Ausland bezogen werden.

Irinotecan (CPT-11)

Topoisomerasen sind Enzyme des Zellkerns, die für die topologische Kontrolle der DNS während der Transkription und der Replikation von entscheidender Bedeutung sind. Ihre Hemmung führt zu DNS-Strangbrüchen, die wiederum die Apoptose der betroffenen Zelle bedingen können. Den Topoisomerase-I-Inhibitor CPT-11 (Irinotecan, Campto®) zeichnet eine gute Effektivität beim kolorektalen Karzinom aus.

Das wasserlösliche semisynthetische Derivat des Camptothecins, ein Alkaloid, wird aus dem Stamm des in Asien häufig vorkommenden Baumes *Camptotheca acuminata* ge-

Tab. 2a Neue Ansätze zur Chemotherapie kolorektaler Karzinome: Irinotecan

Irinotecan(CPT-11)-Monotherapie

- Irinotecan (125 mg/m², ≥ 30 min i.v., Tag 1, 8, 15, 22)
- Wiederholung ab Tag 43

Dosisanpassung nach Toxizität

Irinotecan(CPT-11)/Hochdosis-Folinsäure/5-FU (12)

- Irinotecan (80 mg/m², 30-Minuten-Infusion, Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36)
- Folinsäure (500 mg/m², 120-Minuten-Infusion, Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36)
- 5-FU (2 000 mg/m², 24-Stunden-Infusion, Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36)
- Wiederholung ab Tag 50

Dosisanpassung nach Toxizität

Behandlung der Irinotecan-Nebenwirkungen

- akute cholinerge Symptome
0,25 mg Atropin vor Gabe des CPT-11 s.c. (Beachtung von Kontraindikationen!)
- verzögerte Diarrhö (meist nach etwa fünf Tagen)
Hochdosis-Loperamid 2 mg alle zwei Stunden bis zwölf Stunden nach dem letzten flüssigen Stuhl, aber nicht länger als 48 Stunden; keine prophylaktische Gabe von Loperamid
Infusionsbehandlung, Elektrolytbilanzierung, unter Umständen frühzeitig Antibiotika!

Achtung

- Eine Irinotecan-Therapie darf nur durchgeführt werden, wenn die Patienten genaue mündliche und schriftliche Instruktionen für das Vorgehen bei verzögerter Diarrhö erhalten.
- Eine engmaschige Kontrolle und sachgerechte und konsequente Therapie der möglichen schweren verzögerten Diarrhö ist zwingend erforderlich.
- Erhöhte Bilirubinwerte und Störungen in der Glukuronidierung (z.B. M. Meulengracht) sind Kontraindikationen gegen Irinotecan.

wonnen. In vivo wirkt Irinotecan als Prodrug, das Carboxylesterasen in seinen aktiven Metaboliten SN-38 (7-Ethyl-10-Hydroxycamptothecin) umwandeln. Zum Teil wird Irinotecan zum inaktiven Camptothecinderivat APC entgiftet.

Der aktive CPT-11-Metabolit wird durch die UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) zu SN38G glukuronidiert, damit inaktiviert und mit der Galle ausgeschieden. Im Darm können Betaglukuronidasen die Glukuronsäure wieder abspalten und so erneut aktives SN-38 freisetzen. Dieser Mechanismus erklärt möglicherweise die hohe Darmtoxizität von Irinotecan, die häufig zu Durchfällen führt, welche immerhin in bis zu 31 bzw. 36,4% den Schweregrad 3 und 4 nach der WHO-Klassifikation erreichen können.

Die UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) ist das Enzym, das auch Bilirubin glukuronidiert und bei M. Meulengracht und beim Crigler-Najjar-Syndrom in seiner Aktivität erniedrigt ist oder fehlt. In solchen Fällen ist von einer erheblich verzögerten Glukuronidierung und Ausscheidung von SN-38 und damit von einer massiv gesteigerten Toxizität auszugehen. Daher sind Syndrome der gestörten Bilirubin-Glukuronidierung eine Kontraindikation gegen eine Irinotecan-Therapie.

Trotz der teilweise schweren intestinalen Nebenwirkungen hat Irinotecan das therapeutische Arsenal des Onkologen erheblich bereichert. Sowohl in Erst- als auch in der Zweittherapie ist die Substanz in der Lage, Remissionen zu induzieren. Bei

chemotherapienaiven Patienten werden Remissionsraten um 25% erzielt, und auch in der Second-line-Therapie werden noch Remissionsraten zwischen 14 und 22% angegeben (16).

Phase-III-Studien bestätigen, dass Irinotecan eine wirksame Second-line-Therapie des kolorektalen Karzinoms ermöglicht. So verglich eine große multiinstitutionelle Studie mit insgesamt 267 Patienten eine Irinotecan-Monotherapie (300–350 mg/m² alle drei Wochen) mit der in den verschiedenen Zentren üblichen besten Second-line-FA/FU-Infusion mit den Protokollen nach AIO, de Gramont und Lokich. Obwohl keine Remissionsraten angegeben sind, konnte Irinotecan die mediane Überlebenszeit von 8,0 auf 10,3 Monate – zwar nur geringfügig aber durchaus signifikant – verlängern (14).

Eine andere Phase-III-Studie verglich eine Zweittherapie mit Irinotecan mit einem Arm ohne Chemotherapie („best supportive care“) in einer 2:1-Randomisierung (4). Die mediane Überlebenszeit und die Ein-Jahres-Überlebensrate waren unter Irinotecan mit 9,1 Monaten bzw. 36,2% signifikant besser als im Kontrollarm mit sechs Monaten bzw. 13,8% (14). Auch in der Ersttherapie konnte die Effektivität von Irinotecan weiter erhärtet werden: In zwei weiteren Untersuchungen konnte eine Kombination aus FA/FU plus Irinotecan einen signifikanten Anstieg der Remissionsraten von 21,9 auf 34,8% bzw. von 21,0 (FA/FU alleine) und 18% (Irinotecan-Mono-

therapie) auf 39% erzielen (6, 15) – Ergebnisse, die auch die Studie von Köhne et al. bestätigt (12). Wichtig ist, dass in beiden Studien die mediane Überlebenszeit signifikant um 3,2 und 2,2 Monate auf 17,4 bzw. 14,8 Monate anstieg.

Protokolle zur Irinotecan-Monotherapie oder zur Kombination mit Folinsäure/5-FU sind in Tabelle 2a angegeben. Mögliche toxische Nebenwirkungen machen auch beim Irinotecan eine engmaschige Überwachung der Patienten und gegebenenfalls intensive supportive Maßnahmen erforderlich. Das frühe cholinerge Syndrom kann erfolgreich mit Atropin behandelt werden. Tritt eine verzögerte Diarrhö auf, ist sofort eine hoch dosierte Loperamidtherapie einzuleiten. Persistieren die Durchfälle über mehr als 24 Stunden und/oder ist zusätzlich eine Leukopenie festzustellen, sind die Patienten zur stationären Behandlung einzuweisen. In diesen Fällen ist eine frühe antibiotische Therapie mit Chinolonen zu empfehlen.

Für eine sichere Irinotecan-Therapie ist es entscheidend, den Patienten sehr gut aufzuklären und zu informieren, wie er sich bei diesen oft erheblichen Durchfällen zu verhalten hat. Dazu gehört auch, dass der Patient mit dem Ende der ersten Therapie Loperamid erhält, um beim ersten späten Durchfall sofort mit der Einnahme zu beginnen. Bei schweren verzögerten Diarrhöen (Grad 3 und 4) ist eine orale Budesonid-Therapie (dreimal 3 mg täglich) oft sehr effektiv. Der Stellenwert von Neomycin und Glutamin zur Pro-

Tab. 2b Neue Ansätze zur Chemotherapie kolorektaler Karzinome: Oxaliplatin

Oxaliplatin/Hochdosis-Folinsäure/5-FU (9)			
	<ul style="list-style-type: none"> • Oxaliplatin (85 mg/m² über zwei Stunden i.v. vor FA/FU, Tag 1, 15, 29) • Folinsäure (500 mg/m² über zwei Stunden i.v., Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36) • 5-Fluorouracil (2 000 mg/m² über 24 Stunden i.v., Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36) • Wiederholung ab Tag 50, zunächst maximal zwölfmal Oxaliplatin 		
Anpassung der Oxaliplatindosis nach Neurotoxizität			
		Dauer der Toxizität	
	1–7 Tage	> 7 Tage	Intervall andauernd
Dysästhesien bei Kälte	unverändert	unverändert	unverändert
Parästhesien	unverändert	unverändert	Reduktion um 25%
Parästhesien mit Schmerzen	unverändert	Reduktion um 25%	Stopp
Parästhes./Funktionseinschränkung	Reduktion um 50%	Stopp	Stopp

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

phylaxe und Therapie der schweren Durchfälle ist noch nicht sicher zu beurteilen. Octreotid wird nur in seltenen Fällen einer besonders schweren und loperamidrefraktären Diarrhö notwendig werden, bei unseren eigenen Patienten war dies in weniger als 1% der Zyklen der Fall.

Oxaliplatin

Anders als bei vielen soliden Tumoren sind die Platinverbindungen Cis- und Carboplatin bei Darmtumoren leider ineffektiv. Erst die Entwicklung der Diaminocyclohexan-Platinverbindungen, der so genannten DACH-Platine, brachte hier signifikante Fortschritte. Im Gegensatz zu Cisplatin fehlt diesen neuen Substanzen weitgehend die Nephro- und im Gegensatz zum Carboplatin die Knochenmarks-Toxizität (3).

Inzwischen wurde Oxaliplatin (Eloxatin®) in zahlreichen Phase-II- und jüngst auch in Phase-III-Studien untersucht. Als Monotherapie gegeben, sind in der Ersttherapie fortgeschrittener kolorektaler Karzinome in knapp 20% Remissionen zu erwarten. Selbst nach Versagen einer primären Folinsäure/5-FU-Therapie sprechen noch einmal etwa 10% der Patienten auf eine Monotherapie an. Interessant sind auch Ergebnisse einer multiinstitutionellen Phase-II-Studie, in der bei Progress unter Folinsäure/5-FU Oxaliplatin hinzugegeben wurde: Ungefähr 10% der Patienten erreichten damit doch noch eine (extern bestätigte) Remission, und bei ungefähr 50% wurde die Krankheit zumindest zum Stillstand gebracht.

Die gute Wirkung von Oxaliplatin in der First-line-Therapie doku-

mentiert eine Phase-III-Studie mit 420 Patienten in eindrucksvoller Weise. Hier wurde eine Gruppe der Patienten nur mit hoch dosierter Folinsäure/5-FU (48 Stunden, alle zwei Wochen) behandelt, während die anderen zusätzlich 85 mg/m² Oxaliplatin erhielten (5). Die Remissionsraten stiegen unter der zusätzlichen Oxaliplatin-Gabe von 22,3 auf 50,7% und das progressionsfreie Überleben von 6,2 auf 9,0 Monate hoch signifikant an. Im Überleben wurden allerdings keine signifikanten Unterschiede dokumentiert (16,2 Monate mit Oxaliplatin gegenüber 14,7 Monaten). Neuere Studien weisen aber einen Überlebensgewinn auch unter FA/FU/Oxaliplatin nach (8, 9).

Von Seiten der für Oxaliplatin typischen neurosensorischen Toxizität betrug die Rate der schwerer Nebenwirkungen (Grad 3 entsprechend einer Einteilung des „National Cancer Institute“, NCI) immerhin 18,2%. Im Einzelfall kann durch die Gabe von Carbamazepin oder Gabapentin die Entwicklung der Neurotoxizität abgemildert bzw. verzögert werden.

Bei den von uns bisher mit Folinsäure/5-FU plus Oxaliplatin behandelten Patienten war die Verträglichkeit bezüglich Knochenmark, Nierenfunktion und Diarrhöen gut. Meist traten die für Oxaliplatin typischen neurosensorischen Nebenwirkungen sehr rasch auf, sie zwangen jedoch nur in Einzelfällen zum Abbruch der Therapie. Diese Nebenwirkungen, die von Dysästhesien bei Kälte bis zu Parästhesien mit Schmerzen und unter Umständen zu motorischer Funktionseinschränkung reichen, können noch am Therapietag auftreten, bilden sich aber meist in wenigen Tagen und fast immer bis zur Wiederholung der Oxaliplatingabe zurück. Die Patienten müssen vor Beginn der Therapie über diese Nebenwirkungen gut aufgeklärt werden.

Oft tragen bereits einfache Maßnahmen – das Meiden von Kälte oder das Tragen von Handschuhen beim Anfassen metallener Gegenstände und bei unvermeidlichen Tätigkeiten im Kühlen (Kühlschrank) dazu bei, die Beschwerden zu mildern. Zur Vermeidung sehr unangenehmer oropharyngealer

Dyskinesien sollten die Patienten am Therapietag unbedingt kalte Getränke und Speisen meiden.

In der Second- und Third-line-Therapie sind unsere eigenen Erfahrungen vergleichsweise günstig. In Einzelfällen sehen wir Remissionen und in einem sehr hohen Prozentsatz von etwa 50–60% einen Krankheitsstillstand. Gerade vor dem Hintergrund, dass es sich in allen Fällen um eine zuvor unter einer Folinsäure/5-FU-Therapie (primär meist Fünf-Tagesprotokolle, sekundär überwiegend wöchentliche hoch dosierte FA/FU-Therapie) progrediente Erkrankung handelt, werten wir diese Ergebnisse positiv. Ein oxaliplatinhaltiges Therapieprotokoll ist in Tabelle 2b aufgeführt.

Orale Capecitabin-Therapie

Capecitabin (Xeloda®) wurde als ein potenziell tumorselektives fluoriertes Pyrimidin-Carbamat entwickelt. Da dieses Prodrug die Darmmukosa als intaktes Molekül passiert, sollten toxische Nebenwirkungen auf den Darm vermindert sein. In der Leber wird Capecitabin zunächst in 5-Deoxy-5-Fluorcytidin (5'-DFCR) umgewandelt und in Leber und Tumorgewebe weiter zu 5'-DFUR desaminiert. Die Thymidinphosphorylase, die im Tumorgewebe in höheren Konzentrationen vorkommt als im Normalgewebe, wandelt das 5'-DFUR vor Ort in 5-FU um (20, 21). Trotz der theoretisch fast selektiven Wirkung auf das Tumorgewebe bleiben Durchfälle laut Phase-I-Studien dosislimitierend.

Zwei große Phase-III-Studien belegen die Wirksamkeit dieses oralen Therapieansatzes: Auch wenn die mediane Überlebenszeit mit knapp 13 Monaten nicht besser ist als unter einer FA/FU-Bolustherapie nach dem Poon-Protokoll, sind die Remissionsraten bei besserer Verträglichkeit mit 24,8% signifikant höher als unter der i.v.-FA/FU-Bolustherapie mit 15,5% (11). Die prinzipielle Wirksamkeit dieser oralen Chemotherapie bestätigt auch Van Cutsem in seiner Studie mit einer Remissionsrate von 18,9% (21). Wichtig ist auch, dass bei etwa 50% der Patienten ein Krankheitsstillstand erzielt wurde (11, 21). Verlässliche Ergebnisse zum

Tab. 3 Orale Ansätze zur Chemotherapie kolorektaler Karzinome

Capecitabin oral (11, 21)

- Capecitabin (2 x 1 250 mg/m² oral, Tag 1–14)
- Wiederholung ab Tag 22
- Dosisanpassung nach Toxizität, cave: Hand-Fuß-Syndrom!

UFT plus Folinsäure oral (2, 7)

- UFT (3 x 100 mg/m² oral, Tag 1–28)
- Folinsäure (3 x 30 mg/m² oral, Tag 1–28)
- Wiederholung ab Tag 36
- Dosisanpassung nach Toxizität

Einsatz von Capecitabin in der Second- oder Third-line-Therapie liegen noch nicht vor.

Das Capecitabin-Protokoll ist in Tabelle 3 aufgeführt. Die orale Capecitabin-Therapie kann heute gegeben werden, wenn der Patient die klassischen Fünf-Tages-Protokolle mit i.v.-Gabe von Folinsäure und Fluorouracil ablehnt. Erscheint eine etwas intensivere Therapie wie die wöchentliche FA/FU-Hochdosistherapie (\pm Irinotecan oder \pm Oxaliplatin) indiziert, kann Capecitabin diese etwas aufwändigeren Therapieansätze noch nicht ersetzen.

Ob die Zugabe von Irinotecan oder Oxaliplatin zur Capecitabin-Therapie die Ergebnisse weiter verbessert und in den Bereich der Kombination aus der hoch dosierten FA/FU-Therapie mit Irinotecan oder Oxaliplatin anhebt, ist Gegenstand laufender Untersuchungen (10). Aber auch unter der oralen Therapie bedarf der Patient der engen Anbindung an und der Kontrollen durch den Onkologen. Nebenwirkungen auf das Knochenmark sind selten, Durchfälle des Schweregrades 3 nach WHO treten in bis zu 10% der Patienten auf. Vergleichsweise häufig sind Hautveränderungen im Sinne des Hand-Fuß-Syndroms. Sie zwingen oft zur Dosisreduktion und gelegentlich zum Therapieabbruch.

Orale UFT-Therapie

Als weiterer oraler Therapieansatz steht jetzt UFT zur Verfügung, das mit einer oralen Folinsäure-Therapie kombiniert wird. UFT ist eine 1:4 Kombination aus Tegafur (Tetrahydrofuryl-5-FU) und Uracil: Nach guter Resorption wird in vivo 5-Fluorouracil freigesetzt, dessen Wirkung das Uracil noch verstärkt. Beide Wirkstoffe werden gemeinsam über das Enzym DPD katabolisiert. Da Uracil im Überschuss gegeben wird, kommt es zu einem verlangsamt Abbau von 5-Fluorouracil, sodass in der Kombination vergleichsweise niedrige 5-FU-Dosen gegeben werden.

In ersten Phase-III-Studien (2, 7) kann UFT und eine zusätzliche Modulation durch Folinsäure die gleichen Remissionsraten erzielen wie das klassische Bolusprotokoll nach

Poon et al. (2, 7). Deutlich geringer unter der oralen UFT/FA-Therapie sind jedoch die Nebenwirkungsraten. Daher wird UFT/FA möglicherweise in Konkurrenz zur oralen Capecitabin-Therapie treten.

Bedingt durch die doppelte Modulation des aus Tegafur freigesetzten 5-Fluorouracils durch Uracil und Folinsäure reichen relativ niedrige Dosierungen aus, und es werden weniger 5-FU-Kataboliten gebildet. Dies erklärt wahrscheinlich die niedrigere Rate an Hand-Fuß-Syndromen. Vergleichende Studien zwischen UFT/FA und Capecitabin liegen noch nicht vor, sodass neben Aspekten der Verträglichkeit besonders die Praktikabilität und die Kosten berücksichtigt werden müssen. Auch bei UFT/FA muss betont werden, dass diese orale Therapie (Tab. 3) nicht die aktuellen hoch dosierten FA/FU-Protokolle ersetzen kann.

Nichtansprechen oder erneuter Progress

Unter der alleinigen 5-Fluorouracil-Therapie und später den klassischen Bolus-Protokollen mit FA/FU waren die Chancen, bei primärem oder sekundärem Progress durch eine Zweittherapie doch noch bzw. erneut ein Ansprechen zu erzielen, sehr schlecht. Einen echten Fortschritt brachte hier die Einführung der wöchentlichen, hoch dosierten FA/FU-Therapie und die neuen potenten Zytostatika Irinotecan und Oxaliplatin: Sie ermöglichen in bis zu 20% der Patienten doch (wieder) eine Remission und in einem hohen Prozentsatz einen erneuten Krankheitsstillstand.

Nach Versagen von Irinotecan oder Oxaliplatin sehen wir in Einzelfällen durch einen Wechsel auf das jeweils andere Medikament noch ein Ansprechen. In diesem Zusammenhang ist auch wichtig, dass – so Studiendaten – selbst nach Versagen der hoch dosierten FA/FU-Therapie Irinotecan in 12% der Fälle eine Remission ermöglicht und dass weitere 59% der Patienten durch eine so genannte „minor response“ oder einen Krankheitsstillstand profitieren (19).

FIRE-Studie

Eine Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin in der Second-line-

Therapie erzielt in dieser schwierigen Situation an sicher ausgewählten Patienten noch in bis zu 40% eine Remission (17, 22). In der Ersttherapie kann dieser recht invasive Therapieansatz noch höhere Remissionsraten möglich machen. Um den Stellenwert dieser Strategie weiter abzusichern, führen wir im Rahmen des Tumorzentrums München eine randomisierte multiinstitutionelle Phase-III-Studie (FIRE) durch, welche die bereits hoch aktive Folinsäure/5-FU-Irinotecan-Kombination mit Oxaliplatin/Irinotecan vergleicht.

Insgesamt soll die Studie mehr als 500 Patienten umfassen, bislang wurden über 300 rekrutiert. Hauptziel der Untersuchung ist die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, sekundäre Ziele sind Ansprechraten, Überlebenszeit, Toxizität und Lebensqualität. Die wichtigsten Einschlusskriterien sind messbare Tumorparameter, keine vorausgegangene Chemotherapie wegen Metastasierung und ein Karnofsky-Index von mindestens 70%. Von den Ausschlusskriterien sind besonders eine klinisch relevante Peritonealkarzinose und Störungen der Leberfunktion zu nennen. Eine erste Zwischenauswertung zeigt, dass beide Studienarme sicher und mit akzeptablen Nebenwirkungen durchgeführt und dass jeweils Remissionsraten von über 40% erzielt werden.

Schlussfolgerungen für die Praxis

Ein für alle Patienten mit fortgeschrittenem metastasierten kolorektalen Karzinom akzeptierter Therapieplan existiert weiterhin nicht. Außerhalb von Studien werden das Alter, der Allgemeinzustand und die Belastbarkeit des Patienten, die Aggressivität der Erkrankung und auch die Praktikabilität der Therapie berücksichtigt. Die endgültige Planung und die Durchführung der Therapie wird durch einen onkologisch erfahrenen Internisten erfolgen müssen.

Für die First-line-Therapie gilt in groben Zügen, dass Patienten in weniger gutem Allgemeinzustand, höherem Alter und/oder mit geringerer Motivation mit einer klassi-

schen, nicht hoch dosierten FA/FU-Therapie behandelt werden. Eine Indikation für die Bolusgabe von Folinsäure und 5-FU nach dem Protokoll von Poon et al. sehen wir nur noch in der adjuvanten Therapie. Für uns ist in dieser Situation die Indikation zum Münchener Protokoll oder zu einer oralen Therapie (Capecitabin oder UFT plus orale Folinsäure) gegeben. Meist bietet sich heute eine wöchentliche, hoch dosierte Folinsäure/5-FU-Therapie an, die wir wegen der höheren Remissionsraten und der Überlebensverlängerung besonders bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und mit hoher Motivation mit Irinotecan oder Oxaliplatin kombinieren.

Versagt die Ersttherapie, gestalten sich die Folgetherapien weiterhin schwierig. Auch hier kommt dem Irinotecan und dem Oxaliplatin eine besondere Bedeutung zu. Im Einzelfall kann heute auch noch eine Dritttherapie gerechtfertigt sein, die unter Umständen neue Raltitrexed- oder Capecitabin-Kombinationen und gelegentlich auch Mitomycin C enthält. In dieser schwierigen Situation darf man im Allgemeinen keine Remissionen mehr erwarten, sondern wird mit einer erneuten Stabilisierung der Erkrankung zufrieden sein müssen.

When are the New Therapeutic Strategies Indicated? – Modern Treatment-Strategies for Therapy of Advanced Colorectal Cancer

After years of stagnation, the registration of the topoisomerase I inhibitor irinotecan (CPT-11) and of the DACH-platinum compound oxaliplatin provides new effective treatments for advanced colorectal cancer. Irinotecan and oxaliplatin proved effective in first line as well as in second line treatment. Best results have been obtained when combining irinotecan or oxaliplatin with weekly high-dose folinic acid and 5-FU which resulted in a significant doubling of the remission rates up to over 40% and to a significant prolongation of survival. Further progress has been made by the oral prodrugs Capecitabin and UFT plus folinic acid. After satisfying re-sorption and in vivo release of 5-FU, both drugs are effective at least as conventional bolus FA/FU protocols.

At present, however, only patients in moderate general condition or with less motivation and/or little tumor burden, might be candidates for oral chemotherapy in colorectal cancer.

Key Words

colorectal cancer – chemotherapy – irinotecan – oxaliplatin – capecitabin – UFT

Literatur

1. Advanced colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992; 10: 896–903
2. Carmichael J, Popiela T, Radstone D et al. Randomized comparative study of Tegafur/Uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3617–3627
3. Culy CR, Clemett D, Wiseman LR. Oxaliplatin. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in metastatic colorectal cancer and its potential in other malignancies. *Drugs* 2000; 60: 895–924
4. Cunningham D, Pyrhönen S, James RD et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413–1418
5. de Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938–2947
6. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041–1047
7. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (17): 3605–3616
8. Goldberg RM, Morton RF, Sargent DJ et al. N9741: oxaliplatin or CPT-11 plus 5-fluorouracil/leucovorin or oxaliplatin plus CPT-11 in advanced colorectal cancer. Initial toxicity and response data from a GI Intergroup study. *ASCO Proc* 2002; 21: 128a, #511
9. Grothey A, Deschöler B, Kroening H et al. Phase III study of bolus fluorouracil/folinic acid (Mayo) versus weekly high-dose 24h 5-FU infusion/folinic acid plus oxaliplatin in advanced colorectal cancer *ASCO Proc* 2002; 21: 129a, #512
10. Grothey A, Jordan K, Kellner O et al. Randomized phase II trial of capecitabine plus irinotecan versus capecitabine plus oxaliplatin as first line therapy of advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2002; 13 (suppl 5): 71 (#2580)
11. Hoff PM, Ansari R, Batist G et al. Comparison of oral capecitabine versus intra-

venous fluorouracil plus leucovorin as first line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2282–2292

12. Köhne CH, van Cutsem E, Wils J et al. Weekly high dose infusional 5-FU plus folinic acid with or without irinotecan in metastatic colorectal cancer: Interim safety and efficacy results of EORTC study 40986. *Ann Oncol* 2002; 13 (suppl 5): 71, #2570

13. Poon MA, O’Connell MJ, Moertel CG et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1407–1418

14. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1407–1412

15. Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New Engl J Med* 2000; 343: 905–914

16. Schalhorn A, Siebeck M, Bumm R et al. Kolonkarzinome. In: Heiss MM (Hrsg). *Manual Gastrointestinale Tumoren* (6. Auflage). München: Zuckschwerdt Verlag 2001, 215–243

17. Scheithauer W, Konek GV, Raderer M et al. Combined irinotecan and oxaliplatin plus granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced fluoropyrimidine/leucovorin-pretreated colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 902–906

18. Schmoll HJ, Köhne CH, Lorenz M et al. Weekly 24h infusion of high-dose 5-fluorouracil with or without folinic acid versus bolus 5-FU/FA in advanced colorectal cancer: a randomized phase III study of the EORTC GITCCG and the AIO. *ASCO Proc* 2000; 19: #935

19. Schöffski P, Vanhoefer U, Kirchner H et al. Phase II study of irinotecan as second line chemotherapy in metastatic colorectal cancer after prior exposure to infusional 5-FU-based chemotherapy. *ASCO Proc* 2000; 19: #1155

20. Stemmler HJ, Schalhorn A, Heinemann V. Capecitabine beim kolorektalen Karzinom und soliden Tumoren. *AMT* 2001; 19: 243–249

21. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4097–4106

22. Wassermann E, Cuvier C, Lokiec F et al. Combination of oxaliplatin plus irinotecan in patients with gastrointestinal tumors: results of two independent phase I studies with pharmacokinetics. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1751–1759

Anschrift für die Verfasser

Dr. Andreas Schalhorn
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum Großhadern
Ludwig-Maximilians-Universität
Marchioninistr. 15
81377 München