

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Das kolorektale Karzinom -
Möglichkeiten der palliativen
Chemotherapie**

Stöger H

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2004; 2 (1), 10-14

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Das kolorektale Karzinom – Möglichkeiten der palliativen Chemotherapie

H. Stöger

Das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms hat sich in den letzten Jahren erheblich erweitert. Nach Jahrzehnten der Modifikation und Modulation von 5-Fluorouracil- (5-FU-) basierenden Chemotherapieprotokollen, die hinsichtlich des Gesamtüberlebens nur marginale Fortschritte brachten, konnten sich nunmehr weitere Substanzen etablieren, die in Kombination mit 5-FU eine Verdoppelung bis Verdreifachung der Remissionsraten sowie eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielen (Abb. 1). Es handelt sich hierbei in erster Linie um den Topoisomerase-1-Inhibitor Irinotecan und um das Platinderivat Oxaliplatin. Sowohl zu Kombinationsprotokollen von Irinotecan + 5-FU als auch zu Kombinationen von Oxaliplatin + 5-FU existieren mittlerweile Phase III-Daten in großem Umfang, die den Einsatz dieser Protokolle in der First-Line-Therapie rechtfertigen. Ungeklärt ist allerdings die Frage, ob man diese Kombinationen wirklich first-line einsetzen sollte oder ob eine sequentielle Behandlung, z. B. mit einem konventionellen intravenösen 5-FU-Schema oder einem oralen Prodrug, gefolgt von Irinotecan oder Oxaliplatin plus 5-FU als Second- oder Third-Line nach Progression nicht zu einem vergleichbaren Gesamtüberleben bei jedoch deutlich niedrigerer Nebenwirkungsrate führt. Eine weitere positive Entwicklung ist die Verfügbarkeit der oralen 5-FU-Prodrugs Capecitabine und UFT (Tegafur/Uracil). Insbesondere Capecitabine ist als oral applizierbarer „Simulator“ der 5-FU-Infusion eine Alternative zur Dauerinfusion. Die Möglichkeit der oralen Applikation und damit des Verzichtes auf Portsysteme und der damit assoziierten Morbidität macht diese Therapieform erheblich praktikabler. Neben den klassischen zytotoxischen Therapiemöglichkeiten lassen jedoch kürzlich publizierte Behandlungsergebnisse mit Modulatoren der Signaltransduktionswege wie VEGF- (Vascular Endothelial Growth Factor) oder EGF- (Epidermal Growth Factor) Rezeptoren auf eine weitere Verbesserung der Therapieeffektivität und auch der Überlebenszeiten hoffen. In ersten klinischen Studien konnte ein supraadditiver Wirkungsmechanismus mit einer konventionellen zytostatischen Chemotherapie bzw. eine erfolgreiche Resistenzmodulation gezeigt werden. Eine für alle Patienten mit fortgeschrittenem Kolonkarzinom gültige Empfehlung für die Primärtherapie wird jedoch aufgrund der aktuellen Entwicklungen kaum möglich sein. Die Behandlungskonzepte und Therapiesequenzen werden sich an bestimmten Prognosefaktoren und Behandlungsalgorithmen orientieren, die im wesentlichen noch zu definieren sind.

The approach of patients with metastatic colorectal cancer (CRC) has changed dramatically over the last years. Until the early 90's often a nihilistic attitude was taken towards the treatment of patients with metastatic CRC because at that time 5-fluorouracil (5-FU) was the only available chemotherapeutic agent. The more optimal use of 5-FU in association with folinic acid (FA), the venue of new cytotoxic drugs such as irinotecan and oxaliplatin and the development of the oral fluoropyrimidines have contributed to the increased therapeutic options and to the improved outcome of patients with metastatic CRC in terms of objective response rates as well as in prolonged overall survival. It has been shown that combination therapy with 5-FU/FA and irinotecan or oxaliplatin is more active than 5-FU/FA in the first line treatment of advanced CRC. Irinotecan and oxaliplatin are also active in the second line treatment of CRC. The median survival of patients treated with metastatic CRC has increased to more than 18 months. It is shown that if patients can be treated with the fluoropyrimidines, irinotecan and oxaliplatin the median survival is longer (figure 1). The oral fluoropyrimidines, namely tegafur and capecitabine seem to have at least a comparable activity to intravenous 5-FU/FA in the first line treatment of metastatic CRC. The combination of the oral fluoropyrimidines with irinotecan and oxaliplatin is feasible and has promising activity. These favourable results, combined with the ease and convenience of oral administration compared to infused 5-FU via a centrally placed intravenous port system and ambulatory pump suggest that oral fluoropyrimidines will be an acceptable treatment option. Next to classical cytotoxic treatment, new agents acting on novel targets have promising activity in preclinical studies as well as in clinical evaluation: the epidermal growth factor (EGFR) inhibitors and the vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors have demonstrated activity in metastatic CRC both alone and in combination with irinotecan even in CRC refractory to irinotecan. All the early indications are that EGFR blockade will augment the efficacy of conventional therapy in the advanced CRC setting. For now, the evidence is growing that combination regimens are of benefit for many patients, especially younger patients in good clinical condition although the higher number of side effects, but it is not yet clear, whether the same outcome can be reached by the use of less toxic regimens. Therefore, however, a general recommendation for the treatment of advanced CRC can not be done for all patients. Patient selection is important in view of the large armamentarium in advanced CRC. Therefore, adequate patient selection based on clinical prognostic factors and on molecular markers, many of them yet to be defined, is becoming more important. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2004; 2 (1): 10–14.

Palliative Chemotherapie des kolorektalen Karzinoms im UICC-Stadium IV

Die Frage, ob Patienten im metastasierten Stadium überhaupt tumorspezifisch behandelt werden sollen, gilt heute als geklärt. In mehreren randomisierten Studien konnte klar belegt werden, daß der Einsatz einer Chemotherapie das Gesamtüberleben signifikant verlängern und darüber hinaus auch den Allgemeinzustand und die Lebensqualität verbessern kann [1–3]. In einer weiteren Phase III-Studie konnte ein ähnlich positiver Effekt auch für die Second-Line-Therapie nachgewiesen werden [4].

Die Optionen für eine Chemotherapie waren für lange Zeit sehr beschränkt. Mittlerweile steht jedoch eine sich laufend erweiternde Palette an Substanzen zur Auswahl, die nicht nur nicht kreuzresistent, sondern nach präklinischen und mittlerweile auch klinischen Daten additiv bis synergistisch wirken [5]. Die Chemotherapie beim kolorektalen Karzinom unterliegt daher einer schnellen Entwick-

lung und nicht nur eine First Line-, sondern auch eine Second- und Third-Line-Therapie gehören heute zum Standardrepertoire in der sequentiellen Therapie dieser Patienten.

5-Fluorouracil (5-FU)

Seit Jahrzehnten gilt der Antimetabolit 5-FU als das Basistherapeutikum zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms. Die Effektivität einer 5-FU-Monotherapie ist bei Applikation im Rahmen einer konventionellen intravenösen Bolus-

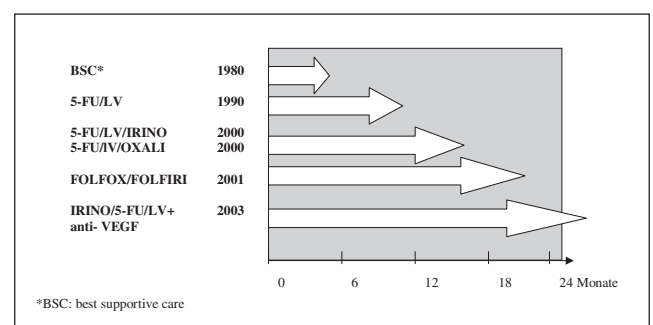


Abbildung 1: Einfluß der therapeutischen Möglichkeiten auf die mediane Überlebenszeit beim kolorektalen Karzinom im Stadium UICC IV

Aus der Abteilung für Onkologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Herbert Stöger, Abteilung für Onkologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 14, E-mail: herbert.stoeger@klinikum-graz.at

gabe mit einer objektiven Ansprechrate von ca. 10–15 % als äußerst unbefriedigend anzusehen [6]. Durch die biochemische Modulation von 5-FU durch die gleichzeitige Verabreichung von Leucovorin (LV) konnten diese Ergebnisse zumindest in bezug auf die Remissionsrate verbessert werden. So konnten in kontrollierten Studien für verschiedene auf 5-FU/LV basierende Chemotherapieschemata im Vergleich zu einer rein supportiv behandelten Patienten-Gruppe eine Verbesserung der Überlebenszeit um bis zu sechs Monate sowie eine positive Beeinflussung der Lebensqualität gezeigt werden [7].

Ein „optimales“ 5-FU/LV-Schema konnte bis heute nicht definiert werden. Es finden jedoch vorwiegend höher dosierte kontinuierliche Infusionsschemata, wie zum Beispiel das De Gramont-Regime oder das AIO-Regime, routinemäßige Anwendung, welche zu (wenn auch nur marginal) besseren Ergebnissen führen.

Durch die Verfügbarkeit einer Reihe von neuen Substanzen haben sich die therapeutischen Möglichkeiten beim kolorektalen Karzinom deutlich erweitert. Einige dieser Substanzen entsprechen anderen Fluoropyrimidinen, es wurden aber auch vollständig neue, anders wirksame Zytostatika entwickelt, die vor allem aufgrund ihres Wirkungssynergismus mit 5-FU/LV die therapeutischen Möglichkeiten entscheidend bereichert haben.

Orale Fluoropyrimidine

Aufgrund des besseren therapeutischen Index von kontinuierlichen 5-FU/LV-Protokollen haben verschiedene 5-FU-Prodrugs und Inhibitoren des 5-FU-Katabolismus eine Renaissance erfahren [8]. Diese Substanzen werden erst in vivo zum eigentlichen Wirkstoff 5-FU metabolisiert. Neben dem Vorteil der peroralen Applizierbarkeit und einer höheren intratumoralen Wirkstoffkonzentration verfügen sie über eine Pharmakokinetik, die der einer kontinuierlichen intravenösen Infusion nahe kommt. In klinischen Studien konnten für diese 5-FU-Prodrugs vielversprechende, mit 5-FU/LV zumindest vergleichbare Ergebnisse erzielt werden.

Capecitabine (Xeloda®) ist ein orales Fluoropyrimidin, das nach Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt über einen komplexen Anabolisierungsweg enzymatisch zum eigentlichen Wirkstoff metabolisiert wird, wobei der letzte Metabolisierungsschritt intratumoral stattfindet. Das entscheidende Enzym für den letzten Anabolisierungsschritt ist die Thymidilatphosphorylase, ein Enzym, welches in hohen Konzentrationen vor allem im Tumorgewebe vorkommt [9]. In zwei, jeweils 600 Patienten umfassenden Phase III-Studien zeigte Capecitabine verglichen zum standardisierten 5-FU/LV-Mayo-Regime eine übereinstimmend höhere Ansprechrate von 22,4 % vs. 13,2 % ($p = 0,0001$) zugunsten der oralen Prodrug bei gleichem progressionsfreiem und Gesamtüberleben [10, 11]. Auch die Verträglichkeit schien mit signifikant weniger Stomatitiden, Durchfällen, Nausea, Alopezie und febrilen Neutropenien deutlich besser. Das mit Capecitabine relativ häufig assoziierte „Hand-Fußsyndrom“ war zumeist geringgradig ausgeprägt.

Ersten Erfahrungen zufolge ist Capecitabine auch in Kombination mit Oxaliplatin ein zumindest gleichwertiger Ersatz für parenteral appliziertes 5-FU. So konnte mit dem XELOX-Schema (Xeloda/Oxaliplatin) bei nicht vorbehan-

delten Patienten eine Ansprechrate von 55 % und eine mediane Überlebensdauer von 19,5 Monaten erzielt werden [12, 13].

Tegafur-Uracil (UFT®), eine Kombination von Tegafur und Uracil, führt durch eine Hemmung des 5-FU-Katabolismus zu einer Wirkungsoptimierung der oralen Applikation von 5-FU. In einer prospektiv randomisierten Studie zeigte UFT/LV verglichen mit dem Mayo-Schema eine mit 12 % vs. 15 % vergleichbare Remissionsrate, wobei in Hinsicht auf die mediane Überlebenszeit kein signifikanter Unterschied (12,4 vs. 13,4 Monate) festgestellt wurde. Die Tatsache, daß Stomatitiden, Neutropenien und Infektionen im UFT/LV-Arm wesentlich seltener auftraten, unterstreicht den offenbar besseren therapeutischen Index der oralen 5-FU-Prodrug [14, 15].

Thymidilat-Synthetase- (TS-) Inhibitoren

Die TS-Inhibition hat eine entscheidende Rolle bei der zytostatischen Chemotherapie mit 5-FU/LV. Raltitrexed (Tomudex®) stellt einen potenten Vertreter von spezifischen Inhibitoren dieses Schlüsselenzyms dar. Durch seine spezifische Wirkungsweise wird ein in Relation zur 5-FU/LV-Therapie praktikableres Applikationsschema (eine Kurzinfusion alle 3 Wochen) ermöglicht. Die in Phase II-Studien erzielten Ergebnisse (Ansprechrate von 26 %) gaben Anlaß zur Durchführung von prospektiv randomisierten Vergleichsstudien mit 5-FU/LV bei nicht vorbehandelten Kolonkarzinompatienten [16]. In allen drei Studien waren die objektiven Remissionsraten unter Tomudex bzw. 5-Fluorouracil/Folinsäure vergleichbar. Die Überlebenszeit der Patienten zeigte eine signifikante Differenz zugunsten von Tomudex in der US-amerikanischen Studie [17], in beiden europäischen Studien wurden vergleichbare mediane Überlebenszeiten beobachtet. Raltitrexed war seltener mit gravierenden Stomatiden und Leukopenien assoziiert und stellt somit eine attraktive Alternative zur 5-FU/LV-Therapie dar [17–19].

Aufgrund dieser Ergebnisse ist Tomudex in einigen Ländern für die Primärbehandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms als Alternative zu einer 5-Fluorouracil-haltigen Therapie zugelassen worden. Eine möglicherweise wichtige Indikation für eine palliative Behandlung mit Tomudex stellen Patienten dar, die aufgrund kardialer Komplikationen eine 5-Fluorouracil-Therapie nicht toleriert haben [20].

Die Wirksamkeit der Kombination von Raltitrexed und Irinotecan und Oxaliplatin wurde in mehreren Phase II-Studien im First- bzw. Second-Line-Setting geprüft, wobei die objektiven Ansprechraten durchwegs über 40 % lagen und die Verträglichkeit als sehr gut eingestuft werden konnte [21, 22].

Irinotecan

Irinotecan (Campto®) ist ein neues Camptothecin-Derivat, welches seine zytostatische Wirkung über eine Hemmung der Topoisomerase I ausübt. In Phase II-Studien zeigten sich bei primär unbehandelten Patienten Ansprechraten von 15–32 % bzw. von 14–24 % bei 5-FU/LV-vorbehandelten Patienten [23, 24]. Die häufigsten Nebenwirkungen von Irinotecan sind Neutropenie und Diarrhoe (sog. „delayed diarrhea“), die bei 80 % (WHO Grad 1–4) der

behandelten Patienten auftreten kann. Eine gute Patientenaufklärung und -schulung ist notwendig, da bereits beim ersten Auftreten einer Diarrhoe eine Behandlung mit hochdosiertem Loperamid begonnen werden sollte. Weitere Nebenwirkungen sind ein akutes cholinerges Syndrom, das sich gut mit einer subkutanen Atropininjektion vor Infusionsbeginn verhindern läßt sowie Alopezie und Asthenie.

Die Effektivität von Irinotecan bei 5-FU/LV-Resistenz konnte in zwei, mehr als 500 Patienten umfassenden, kontrollierten Studien eindeutig gezeigt werden. In einer dieser beiden Studien wurde Irinotecan mit einer rein supportiven Therapie nach Versagen einer 5-FU/LV-Therapie verglichen, wobei die 1-Jahres-Überlebensrate (35% im Chemotherapiearm vs. 14%) wie auch die Lebensqualität signifikant verbessert werden konnte. Es konnte gezeigt werden, daß Patienten unter Irinotecantherapie trotz der chemotherapieinduzierten Nebenwirkungen eine signifikant bessere Lebensqualität sowie eine signifikant längere Zeit bis zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes im Vergleich zu Patienten mit rein symptomatischer Therapie hatten [25]. In der zweiten Phase III-Studie wurde eine Irinotecan-Second-Line-Therapie mit diversen, bis dahin als Zweittherapie etablierten kontinuierlichen 5-FU/LV-Schemata verglichen. Auch in dieser Studie war die Therapie mit Irinotecan deutlich wirksamer (1-Jahres-Überlebensrate 45% vs. 32%, $p = 0,04$) [26].

Abgesehen von der fehlenden Kreuzresistenz mit 5-FU scheint diese Substanz ebenso wie Oxaliplatin mit dem Antimetaboliten synergistisch wirksam zu sein. In zwei umfassenden kontrollierten Vergleichsstudien von 5-FU/LV + Irinotecan fanden sich Ansprechraten zwischen 49–51% und mediane Überlebenszeiten von 14–17 Monaten, jeweils eindeutig zugunsten der Dreifachkombination. Die therapieassoziierten Nebenwirkungen, insbesondere die protrahierte Diarrhoe, erwiesen sich bei der Verwendung von Irinotecan in Kombination mit einer kontinuierlichen 5-FU/LV-Therapie als weitgehend unproblematisch [27, 28]. Die Kombination mit 5-FU/LV-Bolusregimen (z. B. mit dem Saltz-Regime) sollte aufgrund der heute verfügbaren Daten aus Toxizitätsgründen jedoch keine Verwendung finden [28].

Oxaliplatin

Oxaliplatin (Eloxantin®) ist ein Platinderivat der dritten Generation. Es unterscheidet sich von Cisplatin und Carboplatin insbesondere im deutlich günstigeren Toxizitätsprofil. Es besteht keine Nephrotoxizität, die hämatologische Toxizität ist mild. Die wichtigste, die längerfristige Applikation von Oxaliplatin häufig einschränkende Nebenwirkung ist die Entwicklung einer kumulativ dosisabhängigen, zumeist transienten peripheren Neuropathie, die sich klinisch in der Regel häufig als durch Kälteexposition ausgelöste Par- und Dysästhesien der Extremitäten und peroral darstellt. Die Inzidenz einer persistierenden peripheren Neuropathie mit funktioneller Einschränkung (Grad 3/4) steigt mit zunehmender kumulativer Dosis von Oxaliplatin und betrifft etwa 10–15% der Patienten mit einer kumulativen Dosis von ca. 800 mg/m². Bei funktionellen Einschränkungen der Feinmotorik sollte deshalb die Behandlung mit Oxaliplatin reduziert oder abgebrochen werden. Im Gegensatz zu Cisplatin oder den Taxanen ist diese Neurotoxizität aber in ca. 80% der Fälle nach Abbruch der Behandlung innerhalb von mehreren Monaten (median 4 Monate) reversibel [29].

Oxaliplatin ist sowohl als Einzelsubstanz als auch in Kombination mit 5-FU beim fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom untersucht worden. Als Monotherapie konnte bei 5-FU-refraktären Patienten eine Ansprechrate von 10% und bei unbehandelten Patienten von 23% erzielt werden [30]. Wegen des ausgeprägten Synergismus in Kombination mit 5-FU wurden bereits in der frühen klinischen Entwicklung überwiegend Kombinationsprotokolle untersucht. Die meisten klinischen Daten zur Kombination von Oxaliplatin und 5-FU sind von den Arbeitsgruppen von Lévi und De Gramont publiziert worden. Lévi entwickelte ein chronomoduliertes Applikationsprotokoll von 5-FU und Oxaliplatin. In mehreren Phase II- und III-Studien konnten objektive Remissionsraten um 50% und ein medianes Überleben von über 15 Monaten bei insgesamt relativ niedriger Toxizität erzielt werden. Die Gruppe um De Gramont entwickelte ein alle 14 Tage zu verabreichendes Kombinationsprotokoll aus Bolus-5-FU und protrahierter 5-FU-Infusion über 48 h mit Oxaliplatin (sog. FOLFOX-Protokolle) und konnte ähnliche Remissionsraten bei allerdings deutlich höherer Toxizität (Diarrhoe, Neurotoxizität) als Lévi erzielen.

In 2 großen randomisierten Phase III-Studien konnte im Vergleich zum 5-FU-Arm die Remissionsrate verdoppelt und eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit um 3 Monate erzielt werden [31, 32]. Ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit (median 17 vs. 21 Monate) konnte wegen eines Cross-Over-Designs und Second- und Third-Line-Therapien nicht gezeigt werden. Allerdings konnte bei einer Subgruppe von Patienten mit primär nicht resektablen Leber- oder Lungenmetastasen, die nach Chemotherapie chirurgisch entfernt werden konnten, eine mediane Überlebenszeit von 48 Monaten erzielt werden [33].

Eine interessante Eigenschaft von Oxaliplatin ist, daß die Substanz in der Lage ist, bei einem Anteil von 5-FU-refraktären Patienten die erworbene 5-FU-Resistenz zu durchbrechen. Klinisch konnte in mehreren Phase II-Studien ein solcher Effekt (20–30% objektive Remissionsraten) bei Patienten mit dokumentierter Progression unter einer 5-FU-haltigen Therapie) nachgewiesen werden, wenn das bisher verwendete 5-FU-Protokoll beibehalten und mit Oxaliplatin ergänzt wurde [29].

Signaltransduktionsmodulatoren

Obwohl die neuen Kombinationschemotherapien Irinotecan/5-FU/LV und Oxaliplatin/5-FU/LV und deren sequentielle Anwendung im Rahmen des FOLFIRI-FOLFOX-Trials gegenüber den bisherigen therapeutischen Möglichkeiten einen klaren Überlebensvorteil zeigen konnten, werden über 40% der Patienten mit fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen einer systemischen Chemotherapie unterzogen, ohne daß daraus eine Rückbildung der Tumore resultiert [34]. Der Einsatz von Inhibitoren der Signaltransduktionswege, wie VEGF, TGF α (Transforming Growth Factor α) oder EGFR läßt konkret auf eine weitere Verbesserung der Therapieeffektivität und vermutlich auch der Überlebenszeiten hoffen. Die EGFR-Signaltransduktion spielt eine wesentliche Rolle in der Proliferation von Krebszellen, der Angiogenese, Metastasierung wie auch der Hemmung der Apoptose. Darüber hinaus werden TGF α und EGFR an der Mehrzahl von humanen fortgeschrittenen kolorektalen Krebszellen überexprimiert.

Cetuximab, ein direkt gegen den VEGF gerichteter monoklonaler Antikörper konnte in einer randomisierten

Phase III-Studie in Kombination mit Irinotecan/5-FU/LV gegenüber Irinotecan/5-FU/LV alleine ein signifikant besseres Ansprechen (RR 45 % vs. 35 %) und ein signifikant besseres medianes Overall-Survival von 20,3 Monaten vs. 15,6 Monate erzielen [35]. Darüber hinaus konnte Cetuximab in einer 576 Patienten umfassenden Studie alleine sowie in Kombination mit Irinotecan bei Irinotecan-refraktären Tumoren zu einer Tumorresponse (9,9 % bzw. 17,9 %) führen [36].

Die bisher verfügbaren Daten lassen vermuten, daß die EGFR-Blockade die Wirksamkeit der konventionellen Therapieverfahren durchaus zu verbessern vermag.

Das Schema der ersten Wahl

Die Frage, ob in der Erstlinientherapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms die Oxaliplatin- oder die Irinotecan-kombination mit 5-FU/LV bevorzugt werden sollte, wurde von Tournigand et al. untersucht (Tab. 1). Tatsächlich fand sich beim Vergleich des FOLFOX- und FOLFIRI-Regimes kein Unterschied bezüglich Remissionsrate (56 % vs. 54 %), progressionsfreiem Überleben (8,5 vs. 8,1 Monate) und Gesamtüberleben, wobei letzteres beachtliche 21,5 vs. 20,4 Monate betrug. Interessant war auch die Beobachtung, daß im Zuge einer Behandlung mit der Oxaliplatin-Kombination bei mehr Patienten eine potentiell kurative Lebermetastasektomie durchgeführt werden konnte (19 % vs. 7 %), aber auch, daß das Ansprechen im Rahmen der Second-Line-Therapie nach Cross-Over auf das FOLFOX-Regime deutlich höher war (15 % vs. 4 %) [34]. Das Toxizitätsprofil der beiden Schemata war akzeptabel und insgesamt bis auf die substanzspezifischen Unterschiede vergleichbar. Im Oxaliplatin-Arm wurden mehr sensorische Neuropathien und Neutropenien beobachtet, während im Irinotecan-Arm häufiger Nausea und Stomatitis sowie eine höhere Alopezierate anzutreffen waren.

Obwohl die heute verfügbaren Daten einen klaren Benefit zugunsten der modernen (Oxaliplatin- bzw. Irinotecan-) Kombinationstherapien erkennen lassen, ist nicht auszuschließen, daß für einige Patienten, insbesondere auch in Hinblick auf die Gesamtüberlebenszeit, auch eine weniger intensive Erstlinientherapie ausreichend sein könnte.

Tabelle 1: Beispiele für Kombinationstherapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom

5-FU/Leukovorin/Oxaliplatin (FOLFOX 4)			
Medikament	mg/m ² i. v.	Tage	Therapieintervall
Oxaliplatin	85 (2 h-Inf.)	1	14 Tage
Leukovorin	200 (2 h-Inf.)	1+ 2	14 Tage
5-Fluorouracil	400 (Bolus)	1+ 2	14 Tage
5-Fluorouracil	600 (22 h-Inf.)	1+ 2	14 Tage

Remissionsbeurteilung alle 3–4 Zyklen, Therapiefortführung bis Progress oder intolerabler Toxizität (Cave: kumulative Neurotoxizität!)

5-FU/Leukovorin/Irinotecan (DOUILLARD)			
Medikament	mg/m ²	Tage	Therapieintervall
Irinotecan	180 (90 min.-Inf.)	1	14 Tage
Leukovorin	200 (2 h-Inf.)	1+ 2	14 Tage
5-Fluorouracil	400 (Bolus)	1+ 2	14 Tage
5-Fluorouracil	600 (22 h-Inf.)	1+ 2	14 Tage

Remissionsbeurteilung alle 3–4 Zyklen, Therapiefortführung bis Progress oder intolerabler Toxizität (Cave: Protokoll kann zu lebensbedrohlichen Durchfällen führen!)

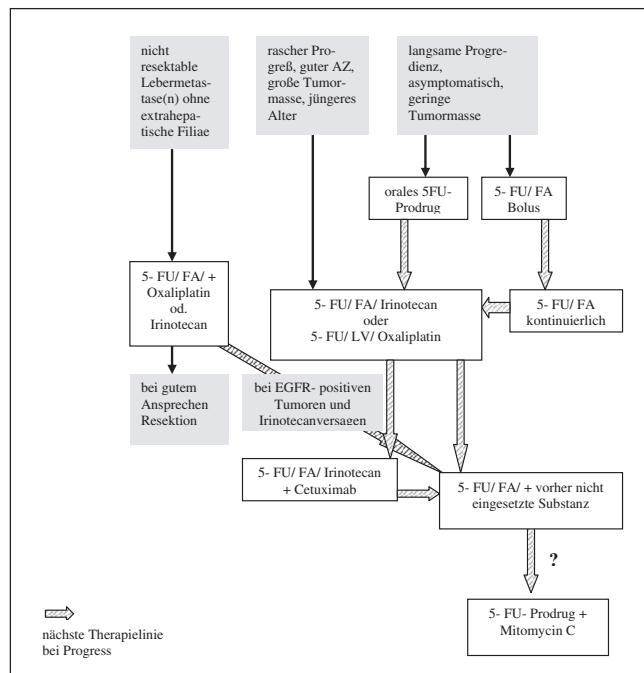


Abbildung 2: Möglicher Behandlungsalgorithmus für Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium UICC IV nach derzeitiger Datenlage

Im neoadjuvanten Therapiesetting sowie bei Patienten mit rasch progredientem Krankheitsverlauf, großer Tumormasse, prekärer Metastasenlokalisation (ausgedehnter viszeraler Befall oder Carcinosis peritonei) bzw. bei tumorbedingter Symptomatik sollten zweifelsfrei die intensiveren Therapieschemata primär eingesetzt werden, da diese eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine rasche Remissionsinduktion mit sich bringen. Die Nebenwirkungsrate ist bei den Kombinationstherapien sicherlich höher, aber die Lebensqualität wird gemäß bisheriger Daten dadurch nicht negativ beeinflusst. Hier ist sicherlich ausschlaggebend, daß tumorbedingte Symptome schnell gelindert werden und so der Allgemeinzustand des Patienten erhalten oder sogar verbessert werden kann.

Nicht zuletzt aufgrund der Verfügbarkeit einer Reihe von wirksamen Zweitlinientherapien scheint jedoch bei asymptomatischen Patienten mit weniger ausgeprägter oder langsam progredienter Metastasierung auch ein sequentielles Therapiekonzept, z. B. eine 5-FU-basierende Erstlinientherapie, vertretbar, um bei unzureichender Wirkung oder Progression die Umstellung auf ein intensiveres Kombinationsregime vorzunehmen.

Ein Flußdiagramm mit einem nach derzeitiger Datenlage möglichen Behandlungsalgorithmus für Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium UICC IV zeigt Abbildung 2. Die Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms sollte daher idealerweise unter Berücksichtigung von Behandlungsziel, prognostisch relevanten Faktoren und dem zu erwartenden Nebenwirkungsprofil festgelegt werden, um in der palliativen Situation Nutzen und Risiken zusammen mit dem Patienten individuell abzuwägen.

Literatur:

1. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, et al. Randomized comparison of combination chemotherapy plus supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. Br Med J 1993; 306: 752–5.
2. Hafstrom L, Engaras B, Holmberg SB. Treatment of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery occlusion, intraportal 5-fluorouracil infusion, and oral allopurinol. A randomised clinical trial. Cancer 1994; 74: 2749–56.

3. Beretta G, Bollina R, Cozzi C, et al. Should we consider the weekly chemotherapy with fluorouracil plus racemic folinic acid a standard treatment for advanced/ metastatic carcinoma of digestive tract in elderly patients. Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol 1997; 160: 259a (Abstr).
4. Cunningham D, Pyrhönen S, James R, et al. Randomized trial of irinotecan plus supportive care vs. supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998; 352: 1413–8.
5. Van Cutsem E, Dicato M, Wils J, et al. Current Perspective: recent advances in the management of colorectal cancer. Eur J Cancer 2001; 37: 2302–9.
6. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analyses 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.
7. Anonymous. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 301–8.
8. De Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: A French intergroup study. J Clin Oncol 1997; 15: 808–15.
9. Miwa M, Ura M, Nishida M, et al. Design of a novel fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. Eur J Cancer 1998; 34: 1274–81.
10. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous 5-fluorouracil plus leucovorin (Mayo Clinic Regimen) in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. J Clin Oncol 2001; 19: 4097–106.
11. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine vs. intravenous 5-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: 2282–92.
12. Diaz-Rubio E, Evans TR, Tabernero J, et al. Capecitabine (Xeloda) in combination with oxaliplatin: a phase I, dose-escalating study in patients with advanced or metastatic solid tumors. Ann Oncol 2002; 13: 558–65.
13. Van Cutsem E, Twelves C, Tabernero J, et al. Xelox: Mature results of a multinational, phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin, an effective 1st line option for patients with metastatic colorectal cancer. ASCO 2003; abstr. 1023.
14. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, et al. Randomized comparative study of tegafur/ uracil and oral leucovorin vs. parenteral 5-fluorouracil and leucovorin in previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 3617–27.
15. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, et al. Phase III study of uracil/ tegafur and oral leucovorin vs. fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 3605–16.
16. Zalberg JR, Cunningham D, Van Cutsem E, et al. ZD1694, a novel thymidilate synthase inhibitor with substantial activity in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1996; 14: 716–21.
17. Pazdur R, Vincent M. Raltitrexed (Tomudex®) vs. 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU + LV) in patients with advanced colorectal cancer: Results of a randomized, multicenter, North American trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1997; 16: Abstr. 801.
18. Cunningham D, Zalberg JR, Rath U, et al. 'Tomudex' (ZD 1694): Results of a randomized trial in advanced colorectal cancer demonstrate efficacy and reduced mucositis and leukopenia. Eur J Cancer 1995; 31A: 1945–54.
19. Cocconi G, Cunningham D, Van Cutsem E, et al. Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed vs. fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 2943–52.
20. Köhne CH, Tuss Patience P, Friedrich M, et al. Raltitrexed, an alternative drug for patients with colorectal cancer and 5-fluorouracil associated cardiotoxicity. Br J Cancer 1998; 6: 973–7.
21. Chiara S, Nobile T, Gozza A, et al. Irinotecan (I) and raltitrexed (R) in untreated advanced colorectal cancer patients: a phase II study. ASCO 2003; Abstr. 1264.
22. Murad A, Scalabrini-Neto AO, et al. Combination of raltitrexed (R) and oxaliplatin (O) as a salvage treatment for patients with advanced colorectal cancer (ACRC) refractory to 5-FU based chemotherapy and with hyperexpression of thymidilate synthase (TS). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; Abstr. 1372.
23. Creemers GJ, Wanders J, Gamucci T, et al. Topotecan in colorectal cancer: A phase II study of the EORTC early clinical trials group. Ann Oncol 1995; 6: 844–6.
24. Van Cutsem E, Cunningham D, Ten Bokkel, et al. Irinotecan (CPT-11) multicenter phase II study in colorectal cancer patients with documented progressive disease on prior 5-FU: Preliminary results. Proc Am Soc Clin Oncol 1996; 5: Abstr. 562.
25. Cunningham D, Pyrhönen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care vs. supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998; 352: 1413–8.
26. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. randomised trial of irinotecan vs. fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998; 352: 1407–12.
27. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicenter randomised trial. Lancet 2000; 355: 1041–7.
28. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer: Irinotecan Study Group. N Engl J Med 2000; 343: 905–14.
29. Cvitkovic E, Bekradda M. Oxaliplatin: A new therapeutic option in colorectal cancer. Semin Oncol 1999; 26: 647–62.
30. Raymond E, Chaney SG, Taama A, et al. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. Ann Oncol 1998; 9: 1053–71.
31. De Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. A randomized trial of leucovorin and 5-fluorouracil with or without oxaliplatin in advanced colorectal cancer. Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 257a.
32. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 136–47.
33. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. Ann Oncol 1999; 10: 663–9.
34. Tournigand C, Andre T, Lledo G, et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. J Clin Oncol 2004; 22: 229–37.
35. Hurwitz et al. Proc ASCO 2003.
36. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab (C225) alone or in combination with irinotecan (CPT-11) in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (MCR). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; abstr. 1012.



Univ.-Prof. Dr. med. Herber Stöger

Geboren 1956 in Graz. Medizinstudium von 1974 bis 1985 an der Karl-Franzens-Universität Graz. Von 1985 bis 1991 Fachausbildung Innere Medizin, Medizinische Universitätsklinik Graz. 1991 Forschungsaufenthalt (Immunologie), Erasmus Universität Rotterdam, Abt. f. Immunologie. 1991 Forschungsaufenthalt MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA. 1992 bis 1994 Ausbildung in Hämatologie und Onkologie an der Medizinischen Universitätsklinik Graz, Abteilung für Onkologie. 1995 Venia docendi für Innere Medizin. Seit 1995 Stellvertreter des Abteilungsleiters der Abteilung für Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Graz. Seit 1997 Universitätsprofessor für Innere Medizin. Mitglied nationaler und internationaler Fachgesellschaften.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)