Irinotecan – klinischer Fortschritt in der Second-line-Therapie des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms

Irinotecan – Clinical Progress in the Second-Line Therapy of Advanced Colorectal Cancer

C. Bokemeyer

Hämatologie und Onkologie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Einführung

Kolorektale Karzinome stellen einen Anteil von 15% aller malignen Tumoren, ihre jährliche Inzidenz in der Bevölkerung beträgt 50–60 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen. Ein Drittel der Tumoren sind im Rektum lokalisiert, zwei Drittel im Kolon. In etwa 90% der Fälle handelt es sich um Adenokarzinome. Aufgrund seiner großen Verbreitung besitzt das Kolorektalkarzinom auch eine große gesundheitsökonomische Bedeutung. Unter diesem Gesichtspunkt ist es daher ebenfalls wichtig, Therapiestandards für diese Erkrankung zu etablieren. Für mehr als 30 Jahre war 5-Fluorouracil das wirksamste Zytostatikum in der Behandlung kolorektaler Karzinome. In der Monotherapie induziert es eine objektive Remissionsrate von etwa 10–20%. Die zytotoxische Wirkung beruht auf einer Hemmung der Thymidylat-Synthase, was zu einer Störung des Pyrimidinstoffwechsels und damit der Neusynthese von Nukleinsäuren führt. Bis vor wenigen Jahren gab es kaum weitere Substanzen, die eine nennenswerte Aktivität aufwiesen. Mitomycin C und Nitrosoharnstoff induzierten Ansprechraten von unter 10%. Lange Zeit war es umstritten, ob in der metastasierten Situation überhaupt eine Chemotherapie sinnvoll sei. Diese Frage wurde erst in den 90er Jahren in randomisierten Studien geklärt. Im Vergleich verschiedener 5-Fluorouracil-Schemata mit einer optimalen supportiven Therapie («best supportive care» BSC) stellte sich heraus, dass mit der Chemotherapie nicht nur die Lebensqualität der Patienten verbessert, sondern auch die mediane Überlebensdauer von etwa 6 auf 11 Monate verlängert wird. Zwei Wege wurden in den 90er Jahren eingeschlagen, um die Wirksamkeit von 5-Fluorouracil zu verbessern: Zum einen durch Biomodulation mit Folinsäure (ein Prinzip, das sich inzwischen weitgehend durchgesetzt hat), zum anderen durch eine Verlängerung der Infusionsdauer, z. B. auf 24 Stunden im AIO- oder Ardan-Schema. Im randomisierten Vergleich wurden mit dem 48stündigen Langzeitinfusionsschema von De Gramont signifikant höhere Remissionsraten erzielt als mit dem Bolus-Schema der Mayo Clinic [1].

Auch das progressionsfreie Intervall wurde verlängert, nicht jedoch die Überlebenszeit.

Inzwischen steht mit Irinotecan (Campto®) ein weiteres effektives Zytostatikum für die Therapie metastasierter kolorektaler Tumoren zur Verfügung. Die Ursprungssubstanz, das Camptothecin, wurde in den 60er Jahren aus der fernöstlichen Baumart *Camptotheca acuminata* isoliert. Irinotecan wurde daraus durch chemische Modifizierung synthetisiert. Nachdem der außergewöhnliche Wirkmechanismus von Irinotecan erkannt worden war (es hemmt die Topoisomerase I, ein Schlüsselenzym für die Replikation der DNA) und die ersten Berichte über die klinische Wirksamkeit beim kolorektalen Karzinom erschienen, wurde die Entwicklung von Irinotecan in den späten 80er und zu Beginn der 90er Jahre stark forciert. Zwischen 1994 und 1996 wurde Irinotecan in Japan, Frankreich und den USA zugelassen, 1998 auch in Deutschland für die Second-line-Therapie des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms.

Phase-II-Studien mit Irinotecan

Irinotecan wurde bis etwa 1998 in mehreren Phase-II-Studien in der Second-line-Therapie geprüft. In den USA und Europa wurden dabei unterschiedliche Schemata eingesetzt. In den USA wurde Irinotecan in einer Dosierung von 100–150 mg/m² wöchentlich verabreicht, in Europa in einer Dosierung von 350 mg/m² alle 3 Wochen. Die Ergebnisse dieser Studien waren indes ganz ähnlich. Die objektiven Remissionsraten lagen im Bereich von 13%, darüber hinaus wurde bei 40–50% der Patienten eine Tumorstabilisierung erreicht. Das mediane progressionsfreie Intervall betrug 4 Monate, die mediane Überlebenszeit 9–9,5 Monate.

Phase-III-Studien mit Irinotecan

Im weiteren Verlauf wurden zwei prospektive, randomisierte Phase-III-Studien in der Second-line-Therapie durchgeführt.

Abb. 1. Medianes Überleben in den beiden Phase-III-Studien V 301 und V 302. In beiden Studien ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten der Second-line-Therapie mit Irinotecan (mod. nach Cunningham et al. [2] und Rougier et al. [3]).

In der Studie V 301 mit insgesamt 279 Patienten wurde Irinotecan mit BSC verglichen [2], in der Studie V 302 (256 Patienten) mit einem 5-Fluorouracil-Standardschema; dabei konnten die teilnehmenden Zentren zwischen dem Schema von de Gramont, Lokich oder der AIO wählen [3]. In beiden Studien waren die Patienten bereits mit 5-Fluorouracil vorbehandelt und hatten eine progrediente metastasierte Erkrankung. Primärer Endpunkt war jeweils die Überlebenszeit, sekundäre Endpunkte waren Lebensqualität, Verträglichkeit der Therapie, symptomfreies Intervall, progressionsfreies Intervall und Performance-Status.

Diese Studien zeigten, dass die Behandlung mit Irinotecan gegenüber der 5-Fluorouracil-Behandlung ($p=0,04$) und noch deutlicher gegenüber BSC ($p=0,001$) mit einem signifikanten Überlebensvorteil verbunden ist (Abb. 1). In der Vergleichsstudie versus BSC war die Überlebenswahrscheinlichkeit im Irinotecan-Arm nach 6 Monaten 1,4fach höher (72% vs. 54%), nach 9 Monaten 1,8fach höher (53% vs. 29%) und nach 12 Monaten sogar 2,6fach höher (36% vs. 14%) [2]. Wichtigste Nebenwirkungen waren eine Neutropenie Grad 3/4 bei 10–20% der Patienten und eine verzögert einsetzende Diarrhö Grad 3/4 bei 20–25% der Patienten.

Nebenwirkungsmanagement

Diese Nebenwirkungen von Irinotecan muss man kennen, um sie adäquat behandeln zu können. Insbesondere bei gleichzeitigem Auftreten von Neutropenie und Diarrhö ist das Infektionsrisiko deutlich erhöht, so dass eine frühzeitige Intervention nötig ist. Es hat sich allerdings in den bisherigen Studien gezeigt, dass mit zunehmender Erfahrung der behandelnden Onkologen im Umgang mit Irinotecan und durch eine sorgfältige Unterweisung der Patienten schwerwiegende Komplikationen im Zusammenhang mit der Diarrhö weitgehend ver-

meidbar sind. Als Behandlungsmaßnahme hat sich hochdosiertes Loperamid bewährt. Der Patient muss darüber informiert werden, dass er dieses Antidiarrhoikum sofort bei einsetzen der Diarrhö anzuwenden hat, und zwar sollte er alle 2 Stunden eine Dosis von 2 mg einnehmen. Die Behandlung ist erst 12 Stunden nach Sistieren der Durchfälle zu beenden. Hält eine Diarrhö länger als 24 Stunden an, so ist insbesondere bei gleichzeitig bestehender Neutropenie eine orale Antibiotikaprophylaxe mit einem Chinolonpräparat angezeigt. Besteht die Diarrhö auch nach 48 Stunden noch, so ist der betreffende Patient stationär aufzunehmen und intravenös zu rehydrieren. In jüngster Zeit wurden auch andere Methoden zur Behandlung und Prophylaxe der verzögerten Diarrhö geprüft. So wurde nach oraler Anwendung des topischen Steroids Budesonid über eine deutliche Besserung der Diarrhö berichtet [4].

Die anderen Nebenwirkungen von Irinotecan sind ebenfalls gut beherrschbar. Ein akutes cholinerges Syndrom tritt relativ häufig auf, in leichter Form bei bis zu 50% der Patienten. Ausgeprägte Symptome sind selten (< 5% der Patienten). Bei den betroffenen Patienten kommt es zu akuten Durchfällen, Schweißausbrüchen, Speichelfluss, Tränenfluss und anderen cholinergen Symptomen. Atropin s.c. (in der Regel 0,25 mg) hat sich als prophylaktische und therapeutische Maßnahme bewährt. Wegen der relativ ausgeprägten emetischen Wirkung von Irinotecan gilt eine routinemäßige Prophylaxe mit 5-HT₃-Antagonisten als Standard. Andere vom 5-Fluorouracil bekannte Nebenwirkungen wie Mukositis, Hauttoxizität usw. sind beim Irinotecan extrem selten.

Einfluss auf die Lebensqualität

Angesichts der Nebenwirkungen, die mit jeder antineoplastischen Chemotherapie verbunden sind, wurde im Rahmen beider Phase-III-Studien die Lebensqualität der Patienten mit dem

Fragebogen QLQ-C30 der EORTC ausgewertet. Im Vergleich mit 5-Fluorouracil führte die Behandlung mit Irinotecan zu keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität, im Vergleich mit BSC bewirkte Irinotecan sogar eine signifikante Besserung der Lebensqualität. Das bedeutet, dass der negative Effekt der Nebenwirkungen durch die symptomatische Besserung bei der Tumorbehandlung durch Irinotecan mehr als kompensiert wird. Dies haben inzwischen auch neuere Studien bestätigt, deren Ergebnisse 1999 publiziert wurden. Eine große in Deutschland durchgeführte Studie an 321 Patienten, bei denen eine vorausgegangene 5-Fluorouracil-Behandlung versagt hatte, ergab mit der Second-line-Therapie mit Irinotecan 350 mg/m² alle 3 Wochen eine objektive Ansprechrate von 10% [5]. Die Rate der Tumorstabilisierungen (bei durchweg progredienter Erkrankung zu Studienbeginn) betrug jedoch 64%. Ein ähnliches Ergebnis wurde mit dem wöchentlichen Schema (125 mg/m²/Woche) an 65 Patienten mit Fluorouracil-refraktärer Erkrankung (Progression/Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach 5-Fluorouracil-Therapie) erzielt [6]. Die objektive Remissionsrate betrug 10% und die Rate von Tumorstabilisierungen 45%. 40,5% der auswertbaren Patienten zogen einen palliativen Nutzen aus der Behandlung, d.h. Schmerzen oder Performance-Status besserten sich nachhaltig.

Aus den vorliegenden Daten geht somit durchweg hervor, dass der Prozentsatz der Patienten, die von der Behandlung mit Irinotecan in Form einer symptomatischen Besserung profitieren, um ein Mehrfaches höher ist als die objektive Remissionsrate. Umgekehrt bedeutet dies, dass eine radiologisch messbare Remission nicht die Voraussetzung ist, um eine Besserung der Beschwerden erwarten zu können.

Aktuelle Entwicklungen

Nach wie vor gibt es jedoch eine Reihe noch nicht vollständig geklärter Fragen im Zusammenhang mit der Second-line-Therapie mit Irinotecan:

- Sollten alle Patienten nach Versagen einer 5-Fluorouracil-Therapie mit Irinotecan behandelt werden bzw. welche Auswahlkriterien bezüglich Performance-Status, voraussichtlicher Toleranz der Therapie oder Alter sollten angelegt werden?
- Welches ist das wirksamste und sicherste Irinotecan-Schema?
- Wie wirksam ist Irinotecan nach einer hochdosierten 5-Fluorouracil/Folinsäure-Therapie (AIO-Schema) in der Second- und Third-line-Therapie?
- Wie wirksam ist Irinotecan nach einer vorausgegangenen Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil/Oxaliplatin?
- Ist die Kombinationstherapie mit Irinotecan + Hochdosis-5-Fluorouracil/Folinsäure bei vorausgegangener Progression unter dem AIO-Schema günstiger als eine Irinotecan-Monotherapie?

Zur Frage der Wirksamkeit und Sicherheit des wöchentlichen Irinotecan-Schemas liegen mittlerweile Daten einer neueren Phase-II-Studie aus den USA vor [7]. 166 Patienten mit Rezidiv oder Progression nach einer 5-Fluorouracil-Behandlung erhielten Dosen von entweder 125 oder 100 mg/m²/Woche. Im Vergleich beider Dosierungen zeigte sich zwar mit 125 mg/m²/

Woche eine geringfügig höhere Gesamtansprechrate (14 vs. 9%) und Stabilisierungsrate (44 vs. 38%) als mit der niedrigeren Dosierung, doch dieser Unterschied war nicht signifikant. Die Toxizität war bis auf vermehrtes Erbrechen Grad 3/4 (21 vs. 2%) in der 125-mg/m²-Gruppe mit beiden Dosierungen recht ähnlich. Somit ist das wöchentliche Schema sicherlich eine hilfreiche Behandlungsoption, da sie die Möglichkeit gibt, die Patienten engmaschig zu beobachten und bei auftretender Toxizität gegebenenfalls eine wöchentliche Applikation auszulassen. In dieser Studie wurde auch der Zusammenhang zwischen Alter und Verträglichkeit der Therapie genauer untersucht. Die kumulative Häufigkeit einer Diarrhö Grad 3/4 war bei den älteren Patienten (über 65 Jahre) signifikant höher als bei den jüngeren (38 vs. 19%, p=0,008). In Zukunft scheinen deshalb gezielte Untersuchungen in einem geriatrischen Patientengut sinnvoll zu sein, um auf die speziellen Bedürfnisse und Probleme dieser Altersgruppe im Rahmen der Behandlung des Kolorektalkarzinoms genauer eingehen zu können.

Die Frage der Wirksamkeit von Irinotecan (350 mg/m² alle 3 Wochen) nach Vorbehandlung mit einem Hochdosis-5-Fluorouracil/Folinsäure-Schema wurde aktuell in zwei multizentrischen Studien in Deutschland untersucht. In der Studie von Schöffski et al. [8], deren Ergebnisse auf dem ASCO-Meeting 2000 vorgestellt werden, erhielten 107 Patienten Irinotecan in der Second-line-Situation nach Vorbehandlung mit dem AIO-Schema. Die zweite Studie behandelt Patienten in der Third-line-Situation (nach First-line-Therapie mit dem Mayo-Schema und Second-line-Therapie mit dem AIO-Schema). In der Second-line-Situation wurde eine objektive Remissionsrate von 12% erreicht und bei weiteren 59% der Patienten eine Tumorstabilisierung. Die Häufigkeit einer Diarrhö Grad 3/4 betrug 23%, die einer Neutropenie 16%. In der Third-line-Situation zeichnen sich bei den in Tübingen behandelten Patienten sowohl in Bezug auf die Effektivität als auch die Toxizität ganz ähnliche Ergebnisse ab.

Inzwischen wurde in mehreren Studien in der Second-line-Therapie auch Irinotecan mit Oxaliplatin, einer Platin-Komplexverbindung der 3. Generation, kombiniert. In zwei in Abstractform publizierten Phase-I/II-Studien wurde ein 14-tägiges und ein 3-wöchentliches Schema eingesetzt [9, 10]. Als geeignet für Phase-II-Studien erwiesen sich Oxaliplatin 85 mg/m² + Irinotecan 200 mg/m² alle 3 Wochen und Oxaliplatin 85 mg/m² + Irinotecan 175 mg/m² alle 2 Wochen. Dosislimitierend waren die Neutropenie und die durch Oxaliplatin hervorgerufene Polyneuropathie. In beiden Studien wurde eine hohe objektive Remissionsrate um 50% und eine Tumorstabilisierungsrate um 40% erzielt. In der bislang einzigen voll publizierten Studie wurden 36 Patienten nach Versagen einer 5-Fluorouracil/Folinsäure-Behandlung (d.h. mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der Chemotherapie) mit dem folgenden Kombinationsschema behandelt: Oxaliplatin 85 mg/m², Tag 1 und 15, und Irinotecan 80 mg/m², Tag 1, 8 und 15, alle 4 Wochen mit G-CSF-Support [11]. Mit diesem Schema war die gastrointestinale Toxizität dosislimitierend (19% Diarrhö Grad 3/4). Die objektive Ansprechrate betrug 42% (einschließlich 6% kompletter Remissionen) und die Tumorstabilisierungsrate 36%. Die mediane Überlebenszeit übersteigt 14 Monate.

Auch zur Kosteneffektivität einer Second-line-Therapie mit Irinotecan liegen inzwischen einige Daten vor. Im Rahmen der weiter oben besprochenen randomisierten Vergleichsstudie von Irinotecan mit einem 5-Fluorouracil-Infusionsschema [3] wurde auch eine Analyse unter Zugrundelegung britischer Kostendaten vorgenommen [12]. Berücksichtigt wurden die Kosten für Medikamente, Verabreichung, Management von Nebenwirkungen und zusätzliche supportive Maßnahmen. Dabei ergaben sich für die Behandlung mit Irinotecan lediglich Mehrkosten von 1500 EUR (12 150 vs. 10 600 EUR), die aber in Relation zu setzen sind zu dem signifikanten Überlebensgewinn. Demnach ist eine Second-line-Therapie mit Irinotecan nicht nur medizinisch sinnvoll, sondern auch aus ökonomischer Sicht.

Zusammenfassung

Nach den umfangreichen Erfahrungen aus europäischen und amerikanischen Studien steht mit Irinotecan für die Second-

line-Therapie des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms ein effektives Medikament zur Verfügung, dessen Nebenwirkungen bei entsprechender Erfahrung gut beherrschbar sind. Irinotecan induziert eine objektive Remissionsrate von etwa 13%, darüber hinaus wird bei 40–50% der Patienten ein Stillstand des Tumorwachstums erreicht. Die mediane Dauer der Remissionen bzw. Tumorstabilisierungen liegt bei etwa 6 Monaten, die mediane Überlebensdauer bei ungefähr 9 Monaten. Die häufigsten Nebenwirkungen der Behandlung sind Diarrhö, Übelkeit und Neutropenie. Zwischen wöchentlichen und 3-wöchentlichen Applikationsschemata besteht offenbar kein nennenswerter Wirkungsunterschied. Möglicherweise werden sich in Zukunft auch Kombinationen, z.B. von Irinotecan mit Oxaliplatin, für die Second-line-Therapie als sinnvoll erweisen. Dies muss aber unter Berücksichtigung der Entwicklungen in der First-line-Therapie sorgfältig und differenziert beurteilt werden.

Literatur

- 1 de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL, Morvan F, Louvet C, Guillot T, Bedenne L: A prospectively randomized trial comparing 5-FU bolus with low dose folinic acid and 5-FU bolus plus continuous infusion with high dose folinic acid for advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:455(abstr).
- 2 Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkilä R, Johannesen TB, Starkhammar H, Topham CA, Awad L, Jacques C, Herait P: 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.
- 3 Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, Niederle N, Possinger K, Labianca R, Navarro M, Morant R, Bleiberg H, Wils J, Awad L, Herait P, Jacques C: Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1407–1412.
- 4 Lenfers BH, Loeffler TM, Droege CM, Hausamen TU: Substantial activity of budesonide in patients with irinotecan (CPT-11) and 5-fluorouracil induced diarrhea and failure of loperamide treatment. *Ann Oncol* 1999;10:1251–1253.
- 5 Hoeffken K, Ridwelsky C, Wein A, Mezger J, Stoffregen C, Weber B, Fink M, Hemmers H: Phase II study of irinotecan as second line chemotherapy (CT) in metastatic colorectal cancer (CRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:937(abstr).
- 6 Michael M, Moore MJ, Hedley D, Oza A, Feld R, Goel R, Maroun J, Jolivet J, Fields A: A phase II study of irinotecan (CPT-11) as palliative therapy in refractory advanced colorectal cancer (CRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:934(abstr).
- 7 Rothenberg ML, Cox JV, DeVore RF, Hainsworth JD, Pazdur R, Rivkin SE, Macdonald JS, Geyer CE, Sandbach J, Wolf DL, Mohrland JS, Elfring GL, Miller LL, Von Hoff DD: A multicenter, phase II trial of weekly irinotecan (CPT-11) in patients with previously treated colorectal carcinoma. *Cancer* 1999;85:786–795.
- 8 Schöffski P, Vanhoef U, Kirchner H, Trenn G, Bokemeyer C, Preusser P, Achterrath W, Deuß B, Wilke H: Phase II study of irinotecan as second line chemotherapy in metastatic colorectal cancer after prior exposure to infusional 5-FU-based chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:1155(abstr).
- 9 Goldwasser F, Gross M, Tigaud JM, Jasmin C, Marceau-Suissa J, Misset JL, Cvitkovic E: CPT-11/oxaliplatin (L-OHP) combination every two weeks: Final results of a phase I study in advanced digestive malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:675(abstr).
- 10 Wasserman E, Kalla S, Misset JL, Goldwasser F, Bedairia N, Bensamine MA, Marty M, Cvitkovic E: Oxaliplatin (L-OHP) and irinotecan (CPT11) phase I/II studies: Results in 5 FU refractory (FR) colorectal cancer (CRC) patients (pts). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:913(abstr).
- 11 Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, Valencak J, Weinlander G, Hejna M, Haider K, Kwasny W, Depisch D: 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.
- 12 Iveson TJ, Hickish T, Schmitt C, Van Cutsem E: Irinotecan in second-line treatment of metastatic colorectal cancer: Improved survival and cost-effect compared with infusional 5-FU. *Eur J Cancer* 1999;35:1796–1804.