Kombination mit Irinotecan – die Referenztherapie in der First-line-Therapie des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms

Combination with Irinotecan – the Reference First-Line Therapy for Advanced Colorectal Cancer

H. W. Wilke

Klinik für Innere Medizin I und Internistische Onkologie/Hämatologie, Kliniken Essen Mitte, Essen

Einleitung

Durch randomisierte Studien ließen sich im vergangenen Jahrzehnt viele offene Fragen zur Chemotherapie des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms beantworten. So wissen wir heute, dass die Chemotherapie sowohl in der First-line- als auch in der Second-line-Therapie zu signifikant besseren Behandlungsergebnissen führt als eine rein supportive Therapie («best supportive care», BSC). Von Vorteil ist es, die Therapie frühzeitig zu beginnen anstatt zu warten, bis die zunehmende Symptomatik zu Therapiemaßnahmen zwingt. Des Weiteren haben die Untersuchungen zur Therapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) ergeben, dass die Kombination von 5-FU mit Folinsäure (FS) wirksamer ist als 5-FU alleine, dass 5-FU-Infusionsschemata wirksamer sind als 5-FU-Bolusregime und 5-FU/FS-Infusionsregime wirksamer als unmodulierte 5-FU-Infusionsregime. Seit etwa 5 Jahren stehen uns neben 5-FU weitere Zytostatika mit teilweise gutem Wirkungspotenzial zur Verfügung. Neben dem neuen Platinderivat Oxaliplatin, den oralen 5-FU-Prodrugs UFT, Capecitabine und S1 sowie den spezifischen Thymidylat-Synthasehemmern (z.B. Raltitrexed) hat insbesondere der Topoisomerase-I-Hemmer Irinotecan der Therapie des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms neue Impulse gegeben. Phase-II-Studien ergaben für Irinotecan selbst in der Second-line-Situation nach Versagen einer vorausgegangenen 5-FU-Behandlung noch eine beachtliche Aktivität. Es war deshalb ein logischer Schritt, Irinotecan auch in der First-line-Therapie einzusetzen. In der Summe der vier Phase-II-Monotherapie-studien ergab sich dabei an insgesamt 175 Patienten eine objektive Remissionsrate von 26% (95%-Konfidenzintervall 19–33%). In den Vereinigten Staaten wurde dabei ein wöchentliches Irinotecan-Schema (125 mg/m²/Woche), in den europäischen Studien ein 3wöchentliches Schema (350 mg/m²) eingesetzt. Nennenswerte Unterschiede in der Wirksamkeit der beiden Schemata waren nicht festzustellen. Die mediane Remissionsdauer lag im Bereich von 8–9 Monaten, die mediane Überlebensdauer bei 12 Monaten.

Es erschien nun aus mehreren Gründen vernünftig, Irinotecan und 5-FU in der First-line-Therapie zu kombinieren: Beide Substanzen besitzen eine signifikante klinische Monoaktivität, wobei in präklinischen Tumormodellen bei sequenzieller Verabreichung (Irinotecan vor 5-FU) eine synergistische Wirkungsverstärkung zu beobachten war. Die beiden Wirkstoffe haben einen unterschiedlichen Wirkmechanismus, so dass auch eine Kreuzresistenz weitgehend fehlt. Außerdem haben 5-FU und Irinotecan mit Ausnahme der Diarrhö wenig Überlappungen in ihren Toxizitätsspektren.

Design der Studie V303

In der multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie V303 wurde die Kombinationschemotherapie mit Irinotecan + 5-FU/FS mit dem bisherigen Standardregime 5-FU/FS verglichen [1]. An dieser Studie beteiligten sich zahlreiche Zentren in Europa, Israel und Südafrika. Primärer Endpunkt der Studie war die Remissionsrate, sekundäre Endpunkte waren progressionsfreies Intervall, Zeit bis zum Therapieversagen, Gesamtüberlebenszeit, Verträglichkeit der Therapie sowie Lebensqualität und andere Parameter des klinischen Behandlungserfolgs. Für den Kontrollarm und für die Kombination mit Irinotecan wurden zwei gängige hochdosierte 5-FU-Infusionsregime zur Wahl gestellt, das 2wöchentliche Schema von de Gramont und das wöchentliche Schema der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft. Die teilnehmenden Zentren mussten sich vor Studienbeginn auf eines dieser Schemata festlegen. 387 Patienten mit messbarer Tumorerkrankung und einem WHO Performance-Status ≤2, die im fortgeschrittenen Stadium noch keine Chemotherapie erhalten hatten (eine adjuvante Therapie musste mindesten 6 Monate vorher beendet worden sein), wurden für diese Studie rekrutiert und zwischen den beiden Therapiearmen randomisiert (Tab. 1).

Wie den Patientenzahlen zu entnehmen ist (aufgeführt sind die tatsächlich behandelten Patienten), erfolgte bei etwa 3 Viertel der Patienten in beiden Studienarmen die 5-FU-Therapie nach dem Schema von de Gramont. Die Patientencharakteristika waren in beiden Armen nahezu ausgeglichen. Etwa 25% der Patienten hatten eine adjuvante Vorbehandlung. Median 1 Organ war metastatisch befallen (bei nahezu 80% der Patienten die Leber, bei etwa 25% die Lunge). Innerhalb des Kombinationsarms war die mediane Behandlungsdauer mit dem AIO- und de-Gramont-Schema nahezu gleich (24 bzw. 25 Wochen), im Referenzarm etwas kürzer (21 Wochen mit AIO, 18 Wochen mit de Gramont). Dies entsprach jeweils median 3–4 Therapiezyklen. Die relative Dosisintensität war im Kombinationsarm mit dem AIO-Schema etwas geringer (82% für Irinotecan, 81% für 5-FU) als mit dem de-Gramont-Schema (93 bzw. 92%), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant und wahrscheinlich auch klinisch nicht relevant.

Verträglichkeit

Die hämatologische Toxizität war im Kombinationsarm höher als im Referenzarm (Neutropenie WHO Grad 3/4 bei 42 vs. 11% der Patienten bzw. in 20 vs. 5% der Zyklen), doch trat eine febrile Neutropenie mit Irinotecan/5-FU/FS nur bei 5% der Patienten (1% der Zyklen) und eine neutropenische Infektion nur bei 2% der Patienten (1% der Zyklen) auf. Auch eine Diarrhö Grad 3/4 war erwartungsgemäß mit der Kombinationstherapie häufiger (22% der Patienten bzw. 7% der Zyklen) als mit 5-FU/FS alleine (10 zu 4%). Alle anderen Nebenwirkungen waren vergleichsweise selten. Die Alopezie erreichte höchstens Grad 2 (21 vs. 4% der Patienten im Kombinations- vs. Referenzarm).

Wirksamkeit

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse zur Wirksamkeit beider Therapien gegenübergestellt. Die Ansprechrate betrug mit der Irinotecan-Kombination 49%, mit 5-FU/FS alleine nur 31%

($p < 0,001$). Alle Remissionen wurden nach 6–7 Wochen durch ein externes Review-Komitee überprüft, wobei sich der signifikante Unterschied bestätigte (41 vs. 23%, $p = 0,005$). Auch die Dauer der Tumorwachstumskontrolle (objektive Remissionen und Tumorstillstand) war mit der Kombinationstherapie signifikant länger (8,6 vs. 6,2 Monate, $p < 0,001$). Weiterhin ergaben sich signifikante Vorteile zugunsten der Irinotecan-Kombination beim progressionsfreien Intervall (6,7 vs. 4,4 Monate, $p < 0,001$), aber auch bei der medianen Überlebenszeit (17,4 vs. 14,1 Monate, $p = 0,031$). Damit ist diese Studie die erste, die in der First-line-Therapie einen signifikanten Überlebensunterschied zwischen zwei geprüften Chemotherapie-Regimes nachweisen konnte. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 1 Jahr betrug im Kombinationsarm 69,1%, im Referenzarm nur 59,1%.

Um auszuschließen, dass die leichten Ungleichverteilungen in den Patientencharakteristika einen Einfluss auf die Behandlungsergebnisse hatten, wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Sie ergab, dass die Art der Behandlung von allen untersuchten Variablen den signifikantesten Einfluss auf die Remissionsrate und das progressionsfreie Intervall hatte. Der Odds-Ratio für die Ansprechrate betrug 2,564 zugunsten von Irinotecan/5-FU/FS, während das Progressionsrisiko unter 5-FU/FS um das 1,620fache höher lag als mit der Kombination. Ebenfalls von Bedeutung für das Ansprechen des Tumors war ein vorausgegangener Gewichtsverlust ($> 5\%$ vs. $\leq 5\%$) und die Zeit von der Diagnosestellung bis zum ersten Auftreten von Metastasen, während das progressionsfreie Intervall noch vom Alter (≥ 58 vs. < 58 Jahre) und von einer Lebermetastasierung beeinflusst wurde. Weitere Chemotherapien, die die Patienten nach einsetzender Tumorprogression erhielten, hatten keinen nennenswerten Einfluss auf die Gesamtprognose.

Lebensqualität

Die Auswertung der Verlaufskurven der Lebensqualität ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. In beiden Armen war im Laufe der ersten 5–6 Monate der Studie eine leichte Besserung des Durchschnitts-Scores der Lebensqualität zu verzeichnen. Daraus ist

Tab. 1. Studienarme der multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie V303 (mod. nach Douillard et al. [1])

Arm A (n = 199)	
A1 (n = 54)	<u>AIO-Schema</u> Irinotecan 80 mg/m ² (90 min i.v.) Folinsäure 500 mg/m ² (2 h i.v.) 5-FU 2300 mg/m ² (24 h i.v.) Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36 (= 1 Zyklus) Zykluswiederholung alle 7 Wochen
A2 (n = 145)	<u>de Gramont</u> Irinotecan 180 mg/m ² (90 min i.v.) Tag 1, 15, 29 Folinsäure 200 mg/m ² /d (2 h i.v.) Tag 1+2, 15+16, 29+30 5-FU 400 mg/m ² /d (Bolus) Tag 1+2, 15+16, 29+30 5-FU 600 mg/m ² /d (22 h i.v.) Tag 1+2, 15+16, 29+30 Zykluswiederholung alle 6 Wochen
Arm B (n = 188)	
B1 (n = 43)	wie A1 5-FU (2600 mg/m ² , 24 h i.v.) ohne Irinotecan
B2 (n = 143)	wie B2 ohne Irinotecan

Tab. 2. Ergebnisse der Phase-III-Studie V 303 in der First-line-Therapie des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms (mod. nach Douillard et al. [1])

	Irinotecan + 5-FU/Folinsäure (n = 169)	5-FU/Folinsäure (n = 169)	p
Ansprechrate, %	49	31	< 0,001
Bestätigte Ansprechrate, %	41	23	0,005
Vollständige Remission, %	4	0	
Mediane Dauer CR/PR/SD, Monate	8,6	6,2	< 0,001
Medianes progressionsfreies Intervall, Monate	6,7	4,4	< 0,001
Medianes Überleben, Monate	17,4	14,1	0,031
1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, %	69,1	59,1	

CR = vollständige, PR = partielle Remission, SD = stable disease.

zu schließen, dass sich die häufigeren Nebenwirkungen mit dem Kombinationsregime nicht negativ auf die Lebensqualität auswirkten. Eine definitive Verschlechterung des Lebensqualitäts-Scores um 20% setzte in der Irinotecan/5-FU/FS-Gruppe sogar signifikant später ein als mit 5-FU/FS alleine (p=0,04). In gleicher Weise wurde die Verschlechterung des Performance-Status signifikant verzögert (p=0,046).

Fazit

Die Studie V303 zeigte eine klare Überlegenheit der Kombination Irinotecan/5-FU/FS gegenüber der bisherigen Standardtherapie in der First-line-Therapie des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms, 5-FU/FS. Die Irinotecan-Kombination induzierte signifikant mehr objektive Remissionen und verlängerte signifikant das progressionsfreie Intervall und die Gesamtüberlebenszeit der Patienten. Außerdem zögerte die Behandlung mit dem Kombinationsregime eine Verschlechterung der Lebensqualität und des Allgemeinzustandes deutlich hinaus. Die Nebenwirkungen der Irinotecan-Kombination waren beherrschbar, nicht kumulierend und reversibel und wirkten sich nicht negativ auf das Allgemeinbefinden der Patienten aus. In einer zweiten großen randomisierten amerika-

nischen Studie, die ebenfalls die Kombination Irinotecan/5-FU/FS mit 5-FU/FS alleine verglich, konnte die Überlegenheit der Kombinations-Chemotherapie bestätigt werden [2]. Auch in dieser Studie war Irinotecan/5-FU/FS, bezogen auf die Induktion objektiver Remissionen, das progressionsfreie Überleben und die Überlebenszeit der alleinigen 5-FU/FS-Therapie statistisch signifikant überlegen. Das neue Kombinationsregime von Irinotecan mit 5-FU/FS markiert daher einen substanziellen Fortschritt in der Behandlung des Kolorektalkarzinoms und sollte zukünftig als Therapie der Wahl gelten und als Referenztherapie für zukünftige Vergleichsstudien eingesetzt werden.

Literatur

1 Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. Lancet 2000;355: 1041–1047.

2 Saltz LB, Douillard J, Pirotta N, Awad L, Elfring GL, Gruia G, Locker PM, Alakl M, Knight D, Miller LL: Combined analysis of two phase III randomized trials comparing irinotecan (C), fluorouracil (F), leucovorin (L) vs. F alone as first-line therapy of previously untreated metastatic colorectal cancer (MCRC). Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:242a.