

# FORTBILDUNG

Bei metastasiertem kolorektalem Karzinom: Irinotecan oder Oxaliplatin?

## Therapieschemata beim mCRC

Dank neuer Therapiemöglichkeiten ist das mediane Überleben von Patienten mit mCRC in den letzten 20 Jahren von 6 auf 24 Monate gestiegen. Eine Subgruppe der Patienten kann heute auch im metastasierten Stadium einer kurativen Therapie zugeführt werden.

Grâce aux nouvelles options de traitement la survie médiane des patients atteints de CCRm ces dernières années est passé de 6 mois à 24. Un sous-groupe de patients peut maintenant être conduit à un traitement curatif même au stade métastatique.

Während die Chemotherapie in den 80er Jahren weitgehend auf dem Einsatz des Antimetaboliten 5-Fluorouracil (5FU) beruhte, gelang ein entscheidender Fortschritt durch die Einführung der 5FU-Kombinationstherapien mit dem Platinderivat Oxaliplatin (Folfox) bzw. dem Topoisomerasehemmer Irinotecan (Folfiri).

Neue antikörpervermittelte Therapien brachten über Hemmung der Angiogenese (anti-VEGF Antikörper Bevacizumab) und des epithelialen Wachstumsfaktorrezeptors EGFR (Cetuximab, Panitumumab) weitere Fortschritte. Die Wahl der Erstlinientherapie kann aufgrund der vielfältigen Therapieoptionen zunehmend nach individuellen Kriterien erfolgen.

### Die Therapieschemata: Folfox, Folfiri, Folfoxiri, CapOx und CapIri

Ob eine Mono- oder eine Kombinationstherapie als erste Linie beim mCRC eingesetzt werden soll, wurde in zwei grossen Studien (Cairo und Focus) untersucht. Beide zeigten, dass eine sequentielle Gabe der drei wirksamsten Substanzen (5FU, Oxaliplatin, Irinotecan) zum gleichen Gesamtüberleben führt wie die in-

itiale Kombinationstherapie. Da jedoch die Wahrscheinlichkeit, alle 3 Medikamente zu bekommen, bei initialer Kombinationstherapie höher ist als bei der sequentiellen Gabe, hat sich Folfox oder Folfiri als Standardtherapie durchgesetzt.

Bezüglich Wirksamkeit gibt es zwischen Folfox und Folfiri keine signifikanten Unterschiede.

Mindestens 5 randomisierte Studien haben untersucht, ob anstelle des 5FU Capecitabine gegeben werden kann. Dieses als CapOx bekannte Schema ist dem intravenösen Folfox nicht unterlegen und daher eine Alternative zur i.v. Therapie.

Anders präsentiert sich die Lage bei der Kombination von Capecitabine und Irinotecan (CapIri). Hier konnte die non-Inferiorität gegenüber Folfiri nicht bewiesen werden. Zudem stellt die additive gastrointestinale Toxizität von Capecitabine und Irinotecan ein Problem dar. Die Ansprechraten von Folfoxiri sind deutlich höher als bei Folfox oder Folfiri alleine. Allerdings ist die Toxizität deutlich erhöht, sodass dieses Schema beim mCRC nur in der neoadjuvanten Situation infrage kommt.

Die wichtigsten Therapieschemata für die neoadjuvante und die palliative Behandlung des mCRC sind in Tabelle 1 aufgeführt.



Dr. med. Andreas Wicki  
Basel



PD Dr. med. Viviane Hess  
Basel

## Welche Therapie für welchen Patienten?

Welche Behandlung die richtige ist, kann anhand einiger Schlüssel-fragen geklärt werden:

### 1 Liegt eine 1° resezierbare, eine 2° resezierbare oder eine palliative Situation vor?

Beim 1° resezierbaren, hepatisch und/oder pulmonal metastasierten CRC ist es meistens sinnvoll, zuerst die Operation durchzuführen und dann eine adjuvante Chemotherapie (Folfox oder CapOx) anzuschließen. Bisher wurde nicht gezeigt, dass eine neoadjuvante Chemotherapie bei primär operablen Patienten einen generellen Benefit bringt. In Einzelfällen, wenn sich z.B. die Operation verzögert oder technisch sehr kompliziert ist, kann eine neoadjuvante Behandlung erwogen werden.

Beim 1° nicht resezierbaren, hepatisch und/oder pulmonal metastasierten CRC, sollte bei geeigneten Patienten eine neoadjuvante Therapie mit dem Ziel einer 2° Resezierbarkeit des Tumors durchgeführt werden. In dieser Situation ist eine Therapie mit raschem und hohem Ansprechen gefordert (sogenannte „Konversionstherapie“). Diese Kriterien werden am besten von der Dreifachtherapie mit Folfoxiri erfüllt [1].

Bei einer palliativen Zielsetzung bieten sich Therapien mit Folfox, Folfiri oder CapOx an.

Sowohl in der neoadjuvanten wie in der palliativen Situation sollte die Chemotherapie mit einem geeigneten Antikörper kombiniert werden (s. unten).

### 2 Sind Comorbiditäten vorhanden?

Bei älteren Patienten oder relevanten Comorbiditäten gibt es zwei Möglichkeiten, um die Verträglichkeit der Therapie zu erhöhen: entweder wird statt einer Kombinationstherapie eine Monotherapie verwendet, oder es wird eine Kombinationstherapie mit reduzierter Dosis durchgeführt. Eine grosse randomisierte britische Studie hat diese Frage kürzlich untersucht [2]. Patienten wurden dabei in einem 2x2 Design mit 5FU oder Capecitabine sowie mit 5FU/Oxaliplatin oder Capecitabine/Oxaliplatin behandelt. Im Kombinationsarm wurde nur 80% der üblichen Chemotherapiedosis verabreicht. Das PFS war in allen Armen gleich, wobei ein statistischer Trend zugunsten der Kombinationstherapie festgestellt wurde.

Interessanterweise hatte die Gruppe mit Capecitabine keine bessere Lebensqualität als die Gruppe mit 5FU. Aufgrund dieser Resultate ist eine dosisreduzierte Behandlung mit Folfox oder CapOx eine valable Alternative zur Monotherapie mit 5FU oder Capecitabine bei älteren Patienten mit Comorbiditäten. Ob eine Behandlung mit anti-EGFR- oder anti-VEGF Antikörpern allein oder in Kombination mit Capecitabine oder 5FU eine gute Option für diese Patienten darstellt, wird in laufenden Studien untersucht.

### 3 Sollen Antikörper eingesetzt werden?

Sowohl die anti-EGFR-Antikörper Cetuximab und Panitumumab wie auch der anti-VEGF Antikörper Bevacizumab erhöhen die Ansprechraten und das Gesamtüberleben beim mCRC. Cetuximab und Panitumumab sollten nur bei Patienten mit Kras wildtype CRC eingesetzt werden. Es gibt präliminäre Daten aus dem Coin Trial und der Studie von Moosmann et al., dass anti-EGFR-Antikörper besser in Kombination mit Irinotecan als mit Oxaliplatin wirken. Zudem scheint die Verabreichung mit 5FU einen besseren Effekt zu haben als diejenige mit Capecitabine [3, 4]. Diese Hypothesen sind bisher

TAB. 1 Wichtige Therapieschemata beim mCRC			
Name	Bestandteile	Dosierung	Tag
Folfox 4	Oxaliplatin Leukovorin 5FU 5FU	85 mg/m <sup>2</sup> 200 mg/m <sup>2</sup> 400 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup>	d1 d1+2 d1+2 Bolus d1-2 (kontinuierlich nach dem Bolus-5FU)
Folfox 6	Oxaliplatin Leukovorin 5FU 5FU	85 mg/m <sup>2</sup> 400 mg/m <sup>2</sup> 400 mg/m <sup>2</sup> 2400 mg/m <sup>2</sup>	d1 d1 d1 Bolus d1-2 (kontinuierlich nach dem Bolus-5FU)
Folfiri	Irinotecan Leukovorin 5FU 5FU	180 mg/m <sup>2</sup> 200 mg/m <sup>2</sup> 400 mg/m <sup>2</sup> 2400 mg/m <sup>2</sup>	d1 d1 d1 Bolus d1-2 (kontinuierlich nach dem Bolus-5FU)
Folfoxiri	Oxaliplatin Irinotecan Leukovorin 5FU	70 mg/m <sup>2</sup> 100 mg/m <sup>2</sup> 30 mg/m <sup>2</sup> 2300 mg/m <sup>2</sup>	d1, d15 d8, d22 d1, d8, d15, d22 d1, d8, d15, d22

nach Roth, ASCO 2002

noch nicht in prospektiven Studien untersucht worden. Wenn gleichermassen Folfox und Folfiri als Chemotherapie infrage kommen, empfehlen wir, Folfiri als Partner für die anti-EGFR-Antikörper zu wählen. Spricht hingegen das Nebenwirkungsprofil gegen den Einsatz von Folfiri, ist die Kombination mit Folfox bei der aktuellen Datenlage zu vertreten.

Auch bei Bevacizumab gibt es Hinweise, dass die Art der Chemotherapie für die Wirksamkeit eine Rolle spielen könnte. Bis sich diese Hypothesen bestätigen lassen, ist Bevacizumab ein geeigneter Kombinationspartner für jede 5-FU-basierte Chemotherapie. Ob Bevacizumab nur während der Chemotherapie oder darüber hinaus als Erhaltungstherapie verabreicht werden soll, wird in mehreren Studien untersucht.

### 4 Welches Nebenwirkungsprofil kann vom Patienten besser toleriert werden?

Bei Folfox und CapOx stellt die Polyneuropathie die dosislimitierende Toxizität dar. Besonders bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Malnutrition und Vitamin B-Mangel kann es zu vermehrten polyneuropathischen Beschwerden kommen. Auch andere Tumorthera-pien (z.B. Vincristin oder Thalidomid) oder antiretrovirale Medikamente können die Symptomatik verschlechtern. Wenn der Patient eine Polyneuropathie oder Risikofaktoren für deren Entstehung hat, sollten Irinotecan-haltige Schemata bevorzugt werden. Da es sich bei der Polyneuropathie um eine kumulative Toxizität handelt, tritt diese im Verlauf unweigerlich auf und begrenzt die Anzahl Zyklen, die mit Oxaliplatin möglich sind. Bei einer schweren Niereninsuffizienz sollte auf Oxaliplatin verzichtet werden.

Bei Folfiri und CapIri steht die Diarrhöe als Nebenwirkung im Vordergrund. Die frühe Diarrhöe tritt innert 24h auf und ist oft mit einem cholinergen Syndrom (Bradykardie, Flush, Tränenlaufen, Schwitzen) vergesellschaftet, während die späte Diarrhöe typischerweise isoliert und nach ca. 5 Tagen auftritt. Sowohl beim Auftreten einer schweren Diarrhöe wie auch bei einer Leberinsuffizienz (Hyperbilirubinämie, erhöhten Transaminasen) sollte auf

Irinotecan möglichst verzichtet werden. Eine Alopezie ist unter Irinotecan häufiger als unter Oxaliplatin. Allerdings kommt es beim Irinotecan i.d.R. nicht zu einer kumulativen Toxizität, sodass theoretisch eine Behandlung bis zum Tumorprogress möglich ist.

**5 Ist in den letzten 12 Monaten eine adjuvante Chemotherapie mit Folfox erfolgt?**

Die NCCN-Guidelines empfehlen Folfiri, wenn in den letzten 12 Monaten vor der Diagnose des mCRC eine adjuvante Chemotherapie mit Folfox durchgeführt worden ist. Dieses Kriterium ist nie randomisiert untersucht worden, kann jedoch als Entscheidungshilfe beigezogen werden.

**Dr. med. Andreas Wicki, PD Dr. med. Viviane Hess**  
 Medizinische Onkologie, Universitätsspital Basel  
 Petersgraben 4, 4031 Basel  
 awicki@uhbs.ch

**Take-Home Message**

- ◆ Die Entscheidung, ob Folfox, Folfiri, CapOx oder eine Monotherapie eingesetzt werden sollen, hängt von folgenden Fragen ab: 1. Sind Comorbiditäten vorhanden? 2. Sollen Antikörper eingesetzt werden? 3. Welche Nebenwirkungen sind für den Patienten akzeptabel? 4. Ist im letzten Jahr eine adjuvante Therapie mit Folfox erfolgt?
- ◆ Bei einer neoadjuvanten Chemotherapie ist bei Patienten ohne Comorbiditäten eine Behandlung mit Folfoxiri plus/minus Antikörper zu erwägen.
- ◆ Bei einem mCRC sollte die palliative Erstlinientherapie mit einer Chemotherapie-doulette (Folfox, Folfiri oder CapOx) plus/minus Antikörper erfolgen.

**+ Literatur**

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

### Literatur:

1. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) compared with Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the gruppo oncologico nord ovest. *J Clin Oncol*, 2007; 25:1670-6
2. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet Oncology*, 2011; 377:1749-59
3. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MCR COIN trial. *Lancet Oncology*, 2011; AOP DOI:10.1016/S1470-6736(11)60788-5
4. Moosmann N, Fischer von Weikersthal L, Vehling-Kaiser U, et al. Cetuximab plus capecitabine and Irinotecan compared with cetuximab plus capecitabine and oxaliplatin as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: AIO KRK-0104 – A randomized trial of the German AIO CRC study group. *J Clin Oncol*, 2011; 29:1050-8