

Aus der
1. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg- Universität Mainz

**Neue palliative Therapieoptionen
des Kolorektalen Karzinoms:
Zwei klinische Studien mit
Irinotecan und 5-FU**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg- Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt von
Silke Steinmann
aus Saarbrücken

Mainz, 2006

Tag der Promotion: 18.07.2006

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	4
1.1. Das kolorektale Karzinom	
1.2. Palliative Therapie des kolorektalen Karzinoms	
2. Zielsetzung	9
3. Patienten und Methoden	10
3.1. Zweitlinientherapie mit 48h-5-FU-Infusion im Vergleich mit dem AIO-Protokoll	
3.1.1 Einschlusskriterien	
3.1.2 Untersuchungen vor Studienbeginn	
3.1.3 Therapieschema	
3.1.4 Beurteilung des Ansprechens	
3.1.5 Bestimmung des Progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens	
3.1.6 Einstufung der Toxizitäten	
3.2. Die Erstlinienstudie mit FOLFIRI	
3.2.1 Einschlusskriterien	
3.2.2 Untersuchungen vor Studienbeginn	
3.2.3 Therapieschema	
3.2.4 Toxizität, Dosisanpassung, Therapieverschiebung, begleitende Medikation	
3.2.5 Beurteilung des Ansprechen	
3.2.6 Fragebogen zur Lebensqualität	
3.2.7 Statistische Analyse	
4. Ergebnisse	24
4.1. Zweitlinientherapie mit 48h-5-FU-Infusion im Vergleich mit dem AIO-Protokoll	
4.1.1 Patientenkollektiv	
4.1.2 Therapieschema	
4.1.3 Ansprechen	
4.1.4 Progressionsfreies Überleben	
4.1.5 Gesamtüberleben	
4.1.6 Toxizität	

4.2. Die Erstlinienstudie mit FOLFIRI	
4.2.1 Patientenkollektiv	
4.2.2 Therapie	
4.2.3 Ansprechen	
4.2.4 Überlebenszeit und progressionsfreies Überleben	
4.2.5 Toxizität	
4.2.6 Lebensqualität	
4.2.7 Gründe für die Beendigung der Therapie und Folgetherapien	
5. Diskussion	44
5.1. Die Zweitlinienstudie im Vergleich	
5.2. Die FOLFIRI Phase IV Studie im Vergleich	
5.2.1 Vergleichbarkeit der Patientenkollektive	
5.2.2 Ansprechen und Überleben	
5.2.3 Toxizität und Lebensqualität	
5.3. Schlussfolgerung	
6. Zusammenfassung	55
7. Literaturverzeichnis	56
Anhang	
Danksagung	
Lebenslauf	

Abkürzungsverzeichnis

AP:	Alkalische Phosphatase
a.p.:	anterior-posterior
Ardalan:	Hochdosis-Infusionsschema mit 5-Fluorouracil und Folinsäure
EORTC:	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FS:	Folinsäure
FOLFIRI:	Infusionsschema mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan
5-FU:	5-Fluorouracil
FUFOX:	Infusionsschema mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Oxaliplatin
FUFOXIRI:	Infusionsschema mit 5-Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin, Irinotecan
GOT:	Glutamat- Oxalacetat- Transaminase
GPT:	Glutamat- Pyruvat- Transaminase
γ -GT:	Gamma- Glutamyl- Transferase
h:	Stunde
Hb:	Hämoglobin
i.r.:	interquartile range (Interquartilsabstand)
IrinoMono:	Irinotecan- Monotherapie
i.v.:	intravenös
LDH:	Lactatdehydrogenase
Mayo:	Intravenöse Bolus-Gabe von 5-Fluorouracil und Folinsäure
m/w:	männliche/weibliche Patienten
OP:	operativ therapiert
s.c.:	subkutan
vs.:	versus (gegen)
WHO:	World Health Organization

1. Einleitung

1.1 Das kolorektale Karzinom

Das kolorektale Karzinom ist der dritthäufigste bösartige Tumor bei Männern und Frauen weltweit und verantwortlich für 10% aller tumorbedingter Todesfälle (Jemal et al. 2005). Mit ca. 66000 Neuerkrankungen und 29 000 Sterbefällen in Deutschland stellt es eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar.

Auf der diagnostischen Seite konnte der Stellenwert von Screeninguntersuchung zwischenzeitlich bestätigt werden. Die jährliche Testung auf okkultes fäkales Blut mittels Testbriefchen führt zu einer Senkung der Mortalität um 16 - 23 % (Towler et al. 1998). Leider nehmen jedoch nur wenige Menschen diese Vorsorgeuntersuchungen bisher in Anspruch.

Die Krankheit wird häufig erst im metastasierten Stadium oder durch fortgeschrittene klinische Symptome wie beispielsweise einen Darmverschluss entdeckt. Eine Ursache hierfür liegt in der Karzinogenese (Adenom-Karzinom-Sequenz) und den initial langsam wachsenden kolorektalen Karzinomen begründet, die zu einer langen Latenzzeit bis zur Entwicklung klinischer Symptome führt (Porschen et al. 1992). Ein großer Teil der Erkrankungen wird also erst in einem inkurablen Stadium diagnostiziert, wodurch die palliativen Therapie eine zentrale Bedeutung erlangt.

Ist das kolorektale Karzinom noch auf seine primäre Lokalisation beschränkt und zeigt noch keine Fernmetastasierung, also im UICC-Stadium I (Union International Contre le Cancer, 1997), ist eine Resektion des Tumors mit kurativem Ansatz die Grundlage der Behandlung. Sie kann bei etwa 70 % der Patienten durchgeführt werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt dann bei 90 %. Im Verlauf der Erkrankung bilden sich jedoch bei etwa 50 % der Patienten Metastasen, die ursächlich vermutlich auf eine bei Diagnosestellung vorhandene, noch nicht erkennbare systemische Ausbreitung zurückzuführen sind.

Die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt hierdurch auf etwa 6 % (UICC IV), was unbehandelt zu einer medianen Lebenserwartung dieser Patienten von 5 bis 6 Monaten führt (Graeven, Schmiegel 2000).

Für diese Patientenpopulation konnte gezeigt werden, dass sie von einer Chemotherapie sowohl in der Lebensqualität als auch in der Überlebenszeit profitieren (Petrelli et al. 1989, Scheithauer et al. 1983).

1.2. Palliative Therapie des kolorektalen Karzinom

In der palliativen Behandlung sind die Fluoropyrimidine die am häufigsten genutzten und am besten untersuchten Medikamente (Moehler et al. 2003, Schmoll et al. 1999). Bereits zu Beginn der 60er Jahre wurde der Antimetabolit 5-Fluorouracil (5-FU) entwickelt und gegen verschiedene Tumoren erprobt (Heidelberger 1965). 5-FU wirkt über die Komplexbildung von FdUMP mit dem zelleigenen Enzym Thymidylatsynthetase (TS). So fehlt der Zelle TS, die sie für die Umwandlung von dUMP zu dTMP bei der DNA-Synthese benötigt (Skibber et al. 2001). Da jedoch 5-FU eine Substanz mit einer kurzen Plasmahalbwertszeit von nur 10-20 Minuten nach einer Bolusinjektion ist, die auf einen langsam wachsenden Tumor und damit nur auf eine geringe Zahl vulnerabler Zellen trifft, wurde versucht, die Wirksamkeit durch unterschiedliche Methoden zu steigern.

Einerseits erfolgte dies durch eine Biomodulation mit verschiedenen Substanzen, von denen sich Folsäure als wirksamste erwies (Ardalan et al. 1998, Grem 2001, Machover et al. 1982). FS erhöht den intrazellulären Pool von reduzierten Folaten und stabilisiert so den FdUMP/TS-Komplex (Skibber et al. 2001). Klinische Studien belegten eine Erhöhung der Ansprechrate von Bolus-5-FU durch Zugabe von FA von 11% auf 23%, allerdings auf Kosten höherer gastrointestinaler Toxizität (Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project 1992, Meta-analysis Group In Cancer 1998).

Die Bolusgabe von 425 mg/m² 5-FU und 20 mg/m² FA an fünf aufeinander folgenden Tagen (Mayo-Protokoll) hat seither weite Verbreitung gefunden (Poon et al. 1991). Es lassen sich Remissionsraten von etwa 20 % und mediane Überlebenszeiten von 12 Monaten beobachten (Meta-analysis Group In Cancer 1998).

Eine weitere Möglichkeit einer Wirksamkeitssteigerung liegt in einer Verlängerung der Expositionsdauer des Tumors gegenüber 5-FU durch eine hoch dosierte Dauerinfusion. Diese seit Ende der 80er Jahre entwickelten Schemata resultierten in Remissionsraten von bis zu 46% und mediane Überlebenszeiten von 22 Monaten (Aranda, Dorta 1998, Ardalan et al. 1991). In weiteren Studien konnte die Überlegenheit der Dauerinfusion gegenüber der Bolusgabe bestätigt werden (Cunningham et al. 2004).

Shah et.al (Shah et al. 1985) fanden in einer Vergleichstudie mit drei verschiedenen Expositionsdauern die günstigsten Ergebnisse für eine wöchentliche 48 h Dauerinfusion. Die Ansprechraten erreichten 47% (CR 3%, 27% PR, 17% MR) bei einer Überlebenszeit von 14 Monaten im Vergleich zu 9% (9% PR, 56% SD) und 8 Monaten in einer mit dem AIO-Protokoll behandelten Gruppe in einer Studie von Weh et al (Weh et al. 1994).

Das Therapiekonzept nach Shah et. Al. zeigte in der Originalpublikation Vorteile gegenüber dem der AIO, woraus für uns sich die Frage nach der Notwendigkeit der Folsäure als Biomodulator in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms ergab.

Anfang der 90er Jahre eröffneten neu entwickelte Substanzen weitere Behandlungsmöglichkeiten: Neben Irinotecan und Oxaliplatin sind hier auch Raltitrexed (Judson 1997) und die oralen Fluoropyrimidine zu nennen (Mayer 2001).

Der Topoisomerase I- Inhibitor Irinotecan ist ein halbsynthetisches Derivat des zunächst aus der chinesischen Eibe *Camptotheca acuminata* isolierten Camptothecins. Irinotecan (Campto®, CPT-11) wurde Ende der 80er Jahre in Japan entwickelt, um Löslichkeit und Wirksamkeit der Ursubstanz zu verbessern (Skibber et al. 2001).

Das Medikament wird *in vivo* zu seinem Hauptmetaboliten SN-38 umgewandelt. Dieser bindet an die Topoisomerase I und hemmt somit dieses für Chromatinorganisation und Transkription der DNA wichtige Enzym: Bei der Replikation vermittelt Topoisomerase I Einzelstrangbrüche, DNA-Entwindung und Rekombination (Skibber et al. 2001). In zahlreichen Phase I- Studien zur Dosisfindung wurde erstmals die Wirksamkeit gegen verschiedene Tumorerkrankungen festgestellt. Dabei war die Knochenmarkstoxizität dosislimitierend (Stewart, Ratain 2001).

Randomisierte Phase III Studien zeigten eine signifikante Verbesserung des Überleben durch die Zweit-Linie-Therapie mit Irinotecan verglichen mit der symptomatischen Behandlung (Cunningham 1998) oder mit FA/5-FU per Infusion (Rothenberg 2001).

In der Erst-Linien Therapie des kolorektalen Karzinoms zeigten zwei multizentrische Phase III Studien synergistische Aktivität von Irinotecan mit sowohl Bolus als auch Infusions- FA/5-FU Protokollen (Douillard et al. 2001, Saltz et al. 2000). In beiden Studien waren die Kombinationen von Irinotecan mit FA/5-FU den Kontrollarmen überlegen, Irinotecan allein oder FA/5-FU, insbesondere in Hinblick auf das Ansprechen, das Progressionsfreie- und das Gesamtüberleben.

Insgesamt gesehen scheint Irinotecan kombiniert mit einer kontinuierlichen FA/5-FU Infusion wirksamer und weniger toxisch zu sein als eine Kombination mit einer FA/5-FU- Bolus Therapie (Douillard et al. 2001, Koehne 2003 a, Saltz et al. 2000). In verschiedenen Studien (Andre et al. 1999, Ducreux et al 1999, Tournigand et al. 2001) wurde Irinotecan untersucht in einem halbmonatlichen Protokoll mit FA/5-FU und einer kontinuierlichen 5-FU Infusion über 48h (simplified LV5-FU2 regimen; FOLFIRI). In einer Phase III Studie konnte mit FOLFIRI eine Ansprechrate von 56% dokumentiert verglichen mit 39% des original Saltz Protokolls (Ducreux et al 1999, Saltz et al. 2000).

Des weiteren zeigen wöchentliche, zwei- oder dreiwöchentliche kontinuierliche Irinotecangaben vergleichbare Wirksamkeit und Lebensqualität und signifikant geringere Fälle heftiger Diarrhöen bei Patienten mit 5-FU refraktärem, metastasiertem kolorektalem Karzinom (Andre et al. 1999, Ducreux et al. 1999, Fuchs et al. 2003).

Im Gegensatz zu der Kombination aus Irinotecan mit einem FA/5-FU Bolus Protokoll, welches den kritischen Blick lenkt auf eine unerwartet hohe frühe Todesrate durch gastrointestinale Nebenwirkungen und thromboembolischen Ereignisse, die in 2 Studien beobachtet wurden (Rothenberg et al. 2001, Sargent et al. 2001), konnte in zwei kürzlich durchgeführten Studien mit kontinuierlichen 5-FU Behandlungsarmen keine erhöhte 60 Tage Mortalität gefunden werden (Fuchs et al. 2003, Ledermann et al. 2001, Tournigand et al. 2001, Van Cutsem et al. 2001).

2. Zielsetzung

Ziele unserer beiden prospektiven Studien war die Verbesserung der Therapie des metastasierten Kolonkarzinoms.

In der Zweitlinienstudie wurde überprüft, ob eine 48-h-5-FU Hochdosisgabe ohne Biomodulation mit Folinsäure dieselbe klinische Wirksamkeit erreicht wie eine 24-h- 5-FU/FS-Infusion bei Patienten mit Bolus-5-FU/FS refraktärem, metastasiertem kolonrektalem Karzinom. Primäre Endpunkte waren die Ansprechraten und die progressionsfreie und Gesamtüberlebenszeit (Weh et al. 1994). Außerdem sollten die Nebenwirkungsprofile der beiden Therapien gegeneinander abgewogen werden.

Die multizentrische prospektive Phase IV-Studie nach dem FOLFIRI-Protokoll untersuchte, in wieweit Irinotecan nach den Erfolgen in der Zweitlinientherapie auch Anwendung in der Erstlinientherapie des Kolorektalen Karzinoms finden kann.

Nachdem die Bolusgabe von Irinotecan/5-FU/FA nach dem Saltz-Protokoll in die Kritik geraten war (Rothenberg et al. 2001, Sargent et al. 2001), stellte sich die Frage, ob dieses erhöhte Therapierisiko auch bei einem Infusionsprotokoll eine Rolle spielt und wie sich ein solches als ambulante Therapieform durchführen lässt.

Primäre Ziele der Studie waren die Bestimmung der Ansprechrate, des Gesamtüberlebens und der Dauer der Remission. Zusätzlich wurde die Lebensqualität unter der ambulanten Therapie untersucht.

Wegen der oben genannten tödlichen Vorfälle wurde ein besonderes Augenmerk auf die Art, Häufigkeit und den Schweregrad der therapiebedingten Nebenwirkungen gerichtet. Hier sollte vor allem die Wirksamkeit der frühen Anwendung von Loperamid bei Chemotherapie induzierten Diarrhöen analysiert werden.

3. Patienten und Methoden

3.1. Zweitlinienstudie mit 48h-5-FU-Infusion im Vergleich mit dem AIO-Protokoll

3.1.1 Einschlusskriterien

Die Patienten sollten im Alter zwischen 22 und 77 Jahren sein und die nachfolgend erläuterten Einschlusskriterien erfüllen.

Primäre Voraussetzung war ein histologisch gesichertes Adenokarzinom des Kolon oder Rektum, das primär reseziert worden war.

Da die Wirkung der beiden Therapieschemata bei Bolus FU/FS refraktären Patienten untersucht werden sollte, hatten alle Studienteilnehmer mindestens 6 Zyklen einer auf FU/FS basierenden Bolustherapie erhalten, worunter eine Progression ihrer Erkrankung erfolgt war.

Als weitere Einschlusskriterien galten ein WHO-Performance-Status zwischen 0 und 2 und eine minimale Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen. Wegen der zu erwartenden Auswirkungen der Therapie insbesondere auf das hämatologische System mussten bestimmte Laborparameter vor Eintritt in die Studie erfüllt werden: eine Neutrophilenzahl $> 1500/\mu\text{l}$, Thrombozyten $> 100000/\mu\text{l}$, ein Serumbilirubin $< 3,0$ mg/dl und ein Serumkreatinin $< 1,5$ mg/dl. Die Elektrolyte sollten im Normbereich liegen.

Die Patienten wurden ausführlich über die Therapie, ihre Risiken und Nebenwirkungen aufgeklärt und erteilten anschließend schriftlich ihr Einverständnis.

3.1.2 Untersuchungen vor Studienbeginn

Vor Studienbeginn wurden in einer umfassenden Eingangsuntersuchung die oben genannten Einschlusskriterien überprüft.

Neben einer allgemeinen und krankheitsspezifischen Anamnese, erfolgte eine vollständige körperliche Untersuchung, die auch ein EKG und einen Röntgenthorax umfasste. Körpergröße und Gewicht wurden ermittelt um die für die exakte Dosierung der Chemotherapie benötigte Körperoberfläche zu berechnen. Die Tumormasse wurde zweidimensional mittels CT oder MRT innerhalb von vier Wochen vor Therapiebeginn ermittelt und während der Therapie als Verlaufparameter genutzt.

Allen Patienten wurde ein subkutaner Port implantiert (Port A, Therex Cooperation, Walpole, Mass., USA).

3.1.3 Therapie

Nach diesen Untersuchungen erfolgte die Zuteilung der Patienten gemäß Alter, Art des Primärtumors, Anzahl und Lokalisation der Metastasen und der Firstline -Therapie adäquat randomisiert auf die Gruppen A und B.

28 Patienten, 20 Männer und 8 Frauen, bildeten Gruppe A, die 5-FU in Form einer kontinuierlichen Hochdosisinfusionstherapie über 48 Stunden (60mg/kg Körpergewicht) ohne Biomodulation mit Folinsäure erhielten.

Die Behandlung der Gruppe B, 27 Patienten (18 Männer/9 Frauen), bestand aus dem bewährten AIO Schema, 500mg/m² Folinsäure als Infusion über zwei Stunden, gefolgt von 2600mg/m² 5-FU über 24 Stunden.

Die Therapie erfolgte einmal wöchentlich mit einer Pause alle drei Wochen (*s. Abb. 1*).

3.1.4 Beurteilung des Ansprechens

Die Bestimmung des Tumoransprechens erfolgte nach jedem zweiten Zyklus anhand des WHO-Standards. Dazu wurden aktuelle MRT, CT oder Röntgenaufnahmen radiologisch bewertet und mit den Voraufnahmen verglichen. In den meisten Fällen konnte die Metastasengröße zweidimensional bestimmt werden. Hierzu wurde aus den beiden größten je senkrechtaufeinanderstehenden Durchmessern die Fläche ermittelt und verglichen mit den Voruntersuchungen die Zu- oder Abnahme in Prozent angegeben. Lag keine zweidimensionale Ausmessung vor, wurden die eindimensionalen Durchmesser verglichen.

Eine komplette Remission (CR) bedeutet dabei einen vollständigen Rückgang sämtlicher Tumorbefunde für mindestens vier Wochen. Bei einer Reduktion von mindestens 50% für vier Wochen spricht man von einer Partiellen Remission (PR), bei einem Rückgang zwischen 25% und 50% von Minor Response (MR). Stable Disease (SD) liegt vor bei einer Verkleinerung der Tumormasse um weniger als 50% oder einer Vergrößerung um 25% oder weniger in einem oder mehreren Herden für mindestens vier Wochen. Eine Zunahme um größer 25% oder das Auftreten neuer Herde definiert die Tumorprogression (PD) (s. Abb.2).

Symptomatisches Ansprechen schließlich bezeichnet eine Reduktion des Tumor induzierten Schmerzes und ist durch einen reduzierten Bedarf an analgetischer Behandlung zu erkennen.

Gruppe	Protokoll	Präparat	Applikationsart	Dosierung	Tag
A	Shah et.all	5-FU	i.v., 48 h	60 mg/kg KG	1, 7, 14, Pause, 28, 35..
B	AIO	Folinsäure	i.v., 2 h	500 mg/m ²	1, 7, 14, Pause, 28, 35..
		5-FU	i.v., 24 h	2600 mg/m ²	1, 7, 14, Pause, 28, 35..

Gruppe A													
5-FU (48h)	5-FU (48h)	5-FU (48h)		5-FU (48h)	5-FU (48h)	5-FU (48h)							
1	7	14	Pause	28	35	42							
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:14.28%;"></td> <td style="width:14.28%;"></td> <td style="width:14.28%;"></td> <td style="width:14.28%;"></td> <td style="width:14.28%;"></td> <td style="width:14.28%;"></td> <td style="width:14.28%;"></td> </tr> </table>													
Gruppe B													
FS, 5-FU	FS 5-FU	FS 5-FU		FS 5-FU	FS 5-FU	FS 5-FU							

Abbildung 1: Therapieschema

Veränderung der Tumor- masse unter Therapie	CR	PR	SD	PD
	Kein Tumor	≥ -50%	-49% - +24%	> +25%
	Tumorkontrolle			
	Ansprechen			

Abbildung 2: Kriterien für das Ansprechen auf Chemotherapien (nach WHO)

3.1.5 Bestimmung des Progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens

Der Endpunkt unserer Studie wurde durch den Tod der Patienten definiert, so dass die Überlebenszeit von Beginn der Chemotherapie bis zum Tod aus irgendeinem Grund errechnet wurde. Zusätzlich wurden die Überlebenszeiten ab Diagnosestellung und ab Beginn der Zweitlinientherapie ermittelt.

Da keine Normalverteilung zu erwarten war, wurde jeweils der Median der beiden Gruppen berechnet und miteinander verglichen.

Die Progressionsfreie Zeit bezeichnet den Zeitraum vom Start der aktuellen Therapie bis zu dem Tag der objektiven Progression oder Abbruch der Therapie aus irgendeinem Grund.

Zur statistischen Auswertung wurde mittels des SPSS software Pakets Überlebenskurven nach Kaplan-Meier erstellt. Der Log Rank Test diente zur Signifikanzüberprüfung zwischen den Ergebnissen der Gruppe A und B.

3.1.7 Einstufung der Toxizitäten

Während der Therapie wurden nach jeder Gabe die unerwünschten Wirkungen anhand der Anamnese, der körperlichen Untersuchung und der Laborwerte festgestellt und nach den NCI Common Toxicity Criteria (*s. Tab.1*) klassifiziert. Hierbei bedeutet 0 keine, 1 leichte, 2 mittlere, 3 schwere und 4 lebensgefährliche Nebenwirkung.

Im Falle intolerabler Nebenwirkungen oder Grad 3-4 Toxizitäten wurde die Behandlung für eine Woche verschoben und die Dosis auf 80% reduziert.

WHO- Grad					
	0	1	2	3	4
Hämoglobin in g/100ml	> 11,0	10,9 - 9,5	9,4 - 8,0	7,9 - 6,5	< 6,5
Leukozyten x 1000/ μ l	> 4,0	3,9 - 3,0	2,9 - 2,0	1,9 - 1,0	< 1,0
Neutrophile x 1000/ μ l	> 2,0	1,9 - 1,5	1,4 - 1,0	0,9 - 0,5	< 0,5
Thrombozyten X 10 ⁹ /l	> 100	99 – 75	74 – 50	49 - 25	< 25
Übelkeit/ Erbrechen	keine	Übelkeit	Erbrechen vorrüber- gehend	Therapie nötig	schwerst zu behandeln
Mukositis	keine	Wundgefühl, Rötung	Erytheme, Geschwüre	Geschwüre, nur flüssige Kost	orale Ernährung unmöglich
Diarrhöe	keine	vorrüber- gehend, < 2 Tage	tolerierbar, aber > 2 Tage	inakzeptabel Therapie nötig	blutig, Dehydration
Periphere Neuropathie	keine	Parästhesien, geringere Reflexe	schwere Parästhesie, leichte Schwäche	unerträgliche Parästhesie, motorische Ausfälle	Paralyse
Alopezie	keine	gering	Haarverlust fleckförmig	komplett reversibel	komplett irreversibel
Fieber	keines	< 38 °C	38 – 40 °C	> 40 °C	mit Hypotonie

Tabelle 1: WHO-Kriterien zur Bewertung der häufigsten Toxizitäten (Nach WHO 1979, entspricht CTC-NCIC 1996, z.B. in Sanger, Sindermann et al. 1999

3.2 Die Erstlinienstudie mit FOLFIRI

3.2.1 Einschlusskriterien

In unserer prospektiven Studie sollte die Wirksamkeit der Kombination von Irinotecan mit 5-FU und FS in einem Infusionsprotokoll (FOLFIRI) untersucht werden. Die Studienpopulation sollte männliche und weibliche Patienten im Alter von 18-75 Jahren umfassen.

Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war ein histologisch gesichertes Adenokarzinom des Kolon oder Rektum im metastasierten Stadium. Um dieses nachzuweisen sollte mindestens eine mit dem CT zweidimensional messbare Tumormanifestation vorliegen. Dabei durften jedoch 50% des Volumen der Leber, 25% des Volumen der Lunge oder 10% der abdominellen Masse nicht überschritten werden.

Jede weitere Tumorerkrankung galt als Ausschlusskriterium, ausgenommen ein kurativ behandeltes Basaliom der Haut, ein Carcinoma in Situ (CIS) der Cervix und jedes seit 5 Jahren rezidivfreie Malignom. Des weiteren waren Patienten mit ZNS-Metastasen, chronischer Diarrhöe und instabilen Kardialen Erkrankungen, Darmobstruktionen oder Ileus von der Studie ausgeschlossen.

Alle Studienteilnehmer wurden vor Behandlungsbeginn ausführlich über die Therapie und ihre Risiken aufgeklärt. Besonders ausführlich wurde hierbei über das potentielle Risiko der verzögerten Diarrhö und der Neutropenie und der notwendigen Intervention mit Loperamid und Metoclopramid, Prophylaktischer Antibiotikagabe und gegebenenfalls Hospitalisation und parenteraler Rehydratation im Falle von therapierefraktärer Diarrhö länger als 48h informiert. Vor Studienbeginn gaben alle Patienten ihr schriftliches Einverständnis.

Es wurden nur solche Patienten in die Studie aufgenommen, die über die psychischen und sozialen Voraussetzungen verfügten um sich der Tragweite ihrer Entscheidung

bewusst zu sein und so dem Prüfplan gerecht zu werden. Neurologische und psychiatrische Begleiterkrankungen führten ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie.

Fertile weibliche und männliche Patienten mussten angemessene kontrazeptive Maßnahmen während der Teilnahme an der Studie anwenden. Schwangere und stillende Patientinnen waren von der Teilnahme ausgeschlossen.

Verschiedene Laborparameter mussten vor Aufnahme in die Studie erfüllt werden:

Auf Grund der hämatologischen Nebenwirkungen der Therapie wurden ein Hämoglobin (HB) $> 10 \text{ g/100 ml}$, Neutrophile Granulozyten $> 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $> 100 \times 10^9/l$ zu Beginn und vor jeder einzelnen Gabe gefordert. Die Leberfunktion wurde anhand des Gesamtbilirubin und der Transaminasen (GOT und GPT) im Serum beurteilt. Lag noch keine Lebermanifestation des Tumors vor, durfte das 1,25fache des oberen Referenzwertes für Bilirubin und das Dreifache für GOT und GPT nicht überschritten werden. Bei manifestem Leberbefall galten das 1,5fache bzw. das Fünffache des oberen Referenzwertes des jeweiligen Labors als obere Grenze.

Bezüglich der Nierenfunktion galten ein maximales Serumkreatinin von $< 133 \mu\text{mol/l}$ ($< 1,5 \text{ mg/dl}$) und eine Kreatininclearance von $> 60 \text{ ml/min}$ bei $1,5\text{-}3 \text{ mg/dl}$ als Voraussetzung.

Da die Wirksamkeit des FOLFIRI – Protokolls in der Erstlinienbehandlung überprüft werden sollte, durfte kein Patient zuvor schon palliativ chemotherapeutisch behandelt worden sein. Eine adjuvante Therapie musste mindestens 6 Monaten abgeschlossen sein, einschließlich der Radiotherapie beim Rektumkarzinom. Patienten, die bereits mit einem Topoisomerase I-Inhibitor wie Irinotecan oder Topotecan behandelt worden waren, konnten nicht aufgenommen werden. Neben den im Protokoll angegeben, durften keine weiteren Chemotherapeutika angewandt werden. Die lokale Bestrahlung von Knochenmetastasen war auch während der Studie weiterhin möglich.

An der Studie beteiligten sich außer den Universitätskliniken Mainz vier weitere Praxen und Krankenhäuser in Rheinland-Pfalz und Hessen.

Patienten wurden ab Januar 2001 in die Studie aufgenommen.

3.2.2 Untersuchungen vor Studienbeginn

Bei allen Patienten wurde eine allgemeine und krankheitsspezifische Anamnese erhoben. In einer eingehenden körperlichen Eingangsuntersuchung wurden die oben genannten Eingangskriterien überprüft und eine orientierende neurologische Untersuchung durchgeführt um mögliche spätere therapiebedingte Defizite von schon bestehenden abzugrenzen. Körpergröße und Gewicht wurden bestimmt um die für die Dosierung der Chemotherapie nötige Körperoberfläche berechnen zu können, die sich immer auf 1m² Körperoberfläche bezieht.

Laborparameter umfassten Hb, Leukozyten, Thrombozyten und Differentialblutbild. Zudem wurden zu Beginn und vor jedem neuen Zyklus die Werte des Gesamtbilirubin, GOT, GTP und Kreatinin bestimmt, die sich im Rahmen der vorgegebenen Bereiche bewegen mussten. Y-Glutamyl-Transferase (y-GT), Alkalische Phosphatase (AP), Quick-Wert, Serumgesamteiweiß, Laktatdehydrogenase (LADH) und Harnsäure (HS) vervollständigten die geforderten Laboruntersuchungen.

Ein kleines Blutbild war zur Überprüfung der hämatologischen Erholung vor jeder Gabe erforderlich. Lagen die Werte nicht im erforderlichen Bereich wurde die Gabe um 1 Woche verschoben.

Das TNM- Stadium des Tumors war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ermittelt und dokumentiert worden. Zu Beginn der jetzigen Therapie wurde mittels eines CT des Abdomen und eines Röntgenthorax die aktuelle Größen und Ausbreitung der Metastasen ermittelt. Waren diese besonders zahlreich, wurden sechs Referenzmetastasen festgelegt.

Weitere Untersuchungen wie ein CT des Thorax, ein Knochenszintigramm oder Sonographien wurden falls erforderlich ergänzt. Die Untersuchungen sollten in einem Zeitintervall von höchstens vier Wochen vor Therapiebeginn liegen um eine möglichst genaue Erfassung des Ausgangszustandes der Erkrankung zu gewährleisten.

3.2.3 Therapieschema

Das in unserer Studie angewandte FOLFIRI- Protokoll (Teufel et al. 2004) umfasst drei zweiwöchentlich erfolgende Gaben von Irinotecan, Folinsäure und 5-FU an den Tagen 1, 15, 29 usw. Ein Behandlungszyklus dauert somit 6 Wochen (*s. Abb. 3*).

Bei einer Gabe wird zunächst Irinotecan in einer Dosierung von 180mg/m² über ein 90 min Infusion verabreicht. Darauf folgt die zweistündige Dauerinfusion von 400 mg/m² Folinsäure und anschließend die Bolusgabe von 400 mg/m² 5-FU. Den Abschluss bildet die 5-FU Dauerinfusion mit 2400 mg/m² über 46 Stunden mittels einer tragbaren Pumpe.

Alle Medikationen werden über Port verabreicht und grundsätzlich ambulant durchgeführt.

Präparat	Applikationsart	Dosierung	Tag
Irinotecan	i.v., 90 min Infusion	180 mg/m ²	1, 15, 29, etc.
Folinsäure	i.v. 2 h	400 mg/m ²	1, 15, 29, etc
5-FU	i.v. Bolus	400 mg/m ²	1, 15, 29, etc
5-FU	i.v. 46 h- Dauerinfusion	2400 mg/m ²	1, 15, 29, etc

CPT-11, FS, Pause	CPT-11, FS, Pause	CPT-11, FS, Pause	2.Zyklus
5-FU	5-FU	5-FU	
1	15	29	43 Tag

Abbildung 3: Therapieschema FOLFIRI

3.2.4 Toxizität, Dosisanpassung, Therapieverchiebung und begleitende Medikation

Sicherheitsbeurteilungen und komplette Blutuntersuchen fanden jede Woche statt. Die Toxizität wurde anhand der National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI CTC) graduiert. Solche, die nicht durch das NCI CTC klassifiziert sind, wurden in die Grade 0 (keine), I (geringfügig), II (moderat), III (ernst) und IV (lebensbedrohlich) eingeteilt (s. *Tab.1*). Im Falle einer Nebenwirkung Grad II, mit Ausnahme des Hand Fuß Syndroms und der Alopezie, wurde die nächste Chemotherapie-Gabe um maximal eine Woche verschoben.

Bei Toxizitäten Grad III/VI oder wenn keine Besserung von Grad II auf I innerhalb von 2 Wochen erreicht wurde oder eine Diarrhö weiter bestand, wurde die Dosis der folgenden Gabe um 20 % reduziert. Besserte sich hierauf die Toxizitäten Grad III/IV nicht innerhalb von 2 Wochen, wurde die Therapie abgebrochen (s. *Tab 2*). Eine Dosisreduzierung war vom 1. Zyklus im Falle von Nebenwirkung größer Grad II möglich. Die Chemotherapie wurde nur bei vollständigem Rückgang der Diarrhö fortgesetzt.

Patienten mit Loperamid refraktärer Diarrhöe, definiert durch dünnflüssige Stühle persistierend länger als 24 h trotz adäquater Therapie mit Loperamid, erhielten eine Behandlung mit dem oralen Steroid Budesonid (9 mg pro Tag für maximal 4 Tage).

Bei dem Irinotecan assoziierten Cholinergen Syndrom konnte wenn nötig Atropin gegeben werden. Die Antiemetische Behandlung bestand aus Metoclopramid oder einem HT5-Antagonisten.

Die prophylaktische Gabe von Koloniestimulierenden Faktoren war nicht erlaubt.

Die Therapie wurde fortgesetzt bis eine Krankheitsprogression oder inakzeptable Nebenwirkungen eintraten oder der Patient einen Abbruch wünschte.

Unerwünschtes Ereignis (0-1 Tag vor Zyklusbeginn)		Therapiepause	Dosisanpassung
Neutropenie und Toxizität ≤ WHO Grad II	Neutrophilie < 1,5 x 1000/yl Thrombozyten ≤ 75 x1000/yl < WHO Grad II	Bis zu 2 Wochen	Wenn nach 2 Wochen keine Besserung, Dosisreduktion: CPT-11 150 mg/m ² , 5- FU(Bolus) 320mg/m ² , 5-FU(kont.)1900 mg/m ²
...			
...			
Hand- Fuß-Syndrom	Grad I-II	nein	nein
	> Grad III	nein	CPT-11 150 mg/m ² , 5- FU(Bolus) 320mg/m ² , 5-FU(kont.)1900 mg/m ²

Tabelle 2: Dosisanpassung FOLFIRI

3.2.5 Beurteilung des Ansprechens

Das Tumoranprechen wurde nach den Kriterien der WHO (s. Abb. 2) beurteilt. Eine Tumorneubeurteilung wurde im Allgemeinen nach jedem 2. Therapiezyklus bis zur Progression mit der selben bildgebenden Methode, die auch zur Erstbeurteilung genutzt wurde, durchgeführt.

3.2.6 Fragebogen zur Lebensqualität

Bekanntermaßen leidet häufig die Lebensqualität der Patienten unter einer Chemotherapie über mehrere Monate, in manchen Fällen sogar Jahren.

Um den subjektiv empfundenen Einfluss unseres Therapieprotokolls auf die Lebensqualität zu erfassen, haben wir unsere Patienten gebeten vor Beginn der Therapie und nach 6-12 Wochen unter der Behandlung einen Fragebogen auszufüllen. Gegebenfalls konnte dies nach weiteren 6-12 Wochen wiederholt werden. Wir verwendeten den Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30), Version 2.0. der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), der in seiner Aussagefähigkeit überprüft ist und zu dem ausreichend Referenzwerte vorliegen [53].

Dieser Fragebogen besteht aus 30 Einzelfragen (Items), wovon die meisten vier Antwortmöglichkeiten anbieten. Diesen werden zur Auswertung Punkte zugeordnet: 1 Punkt bedeutet ein Symptom oder Problem ist überhaupt nicht vorhanden, bei 2 Punkte ist es etwas, 3 Punkten mäßig und bei 4 Punkten sehr stark ausgeprägt.

Manche Einzelfragen werden zu vorgegebenen Themengruppen zusammenfasst, indem die Punkte addiert werden. Andere Items werden einzeln ausgewertet.

Die Verteilung der Antworten bei jeder Einzelfrage können als Durchschnittswerte angegeben werden. Antworteten auf eine Frage etwa 11 Patienten mit „überhaupt nicht“ (1), 5 mit „etwas“ (2), 4 mit „mäßig“ (3) und zwei mit „sehr“ (4), so ergibt dies einen Durchschnittswert von 1,86.

Ein Durchschnittswert über alle Fragen kann gebildet werden, indem die Mittelwerte jedes Items addiert werden und dann durch die Anzahl der Items geteilt werden. Dabei dürfen nur Fragen nach Symptomen oder Problemen zusammenfasst werden, und auch nur solche mit vier Antwortmöglichkeiten. Im Einzelnen sind dies: Abnahme der Leistungsfähigkeit im Beruf und in der Freizeit (Fragen 6 und 7), Dyspnoe (Frage 8),

Schmerzen (Fragen 9 und 19), Erschöpfung (Fragen 10, 12 und 18), Schlafstörungen (Frage 11), Appetitlosigkeit (Frage 13), Übelkeit und Erbrechen (Fragen 14 und 15), Obstipation (Frage 16), Diarrhöe (Frage 17), Abnahme der kognitiven Fähigkeiten (Fragen 20 und 25), emotionale Belastungen (Fragen 21 bis 24), Probleme in der sozialen Situation (Fragen 26 und 27) und finanzielle Schwierigkeiten (Frage 28).

Fähigkeiten des Alltag sind in den Fragen 1 bis 5 zur körperlichen Leistungsfähigkeit mit „ja“ oder „nein“ zu beantworten und können ebenfalls zusammengefasst werden. Fragen nach der allgemeinen Gesundheit (29) und der allgemeinen Lebensqualität (30) bilden den Themenkomplex „genereller Gesundheitszustand“ werden auf einer Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (ausgezeichnet) eingestuft.

Dem QLQ-C30 *vs.* 2.0 wurde noch die Frage „Wie schätzen sie ihren momentanen Gesundheitszustand ein?“ beigefügt. Dabei sollen die Patienten einen Strich auf einer Skala von 0 (schlechtester erdenklicher Gesundheitszustand) bis 100 (vollkommene Gesundheit) ziehen, woraus anschließend der Median bestimmt wird.

3.2.7 Statistische Analyse

Die statistische Analyse einschließlich der Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier wurden wiederum mittels des SPSS Software Pakets durchgeführt.

Die Deadline für die Datenerhebung war der 15. März 2004. Die Überlebenszeit wurde berechnet vom Tag der Diagnose bis zum Todestag oder der letzten Beobachtung, Progressionsfreies Überleben vom Therapiebeginn bis zur Progression, Studienabbruch oder Tod irgendwelcher Ursache.

Patienten die mindestens 1 Dosis des Behandlungsschemas erhalten hatten, konnten bezüglich der Toxizität und solche, die mindestes 2 Zyklen durchgeführt hatten bezüglich des Ansprechens ausgewertet werden.

4. Ergebnisse

4.1. Zweitlinientherapie mit 48h-5-FU-Infusion im Vergleich mit dem AIO-Protokoll

4.1.1 Patientenkollektiv

55 Patienten erfüllten die Kriterien und wurden in die Studie eingeschlossen, aufgeteilt in die Gruppen A und B. Gruppe A erhielt eine 48 stündige 5-FU Hochdosisinfusion ohne Biomodulation mit Folinsäure, Gruppe B das weit verbreitete AIO Schema (24h 5-FU/FS). Beide Gruppen wurden in Bezug auf ihr Alter, Art des Ersttumors, Metastasierung und Erstlinientherapie in die Gruppen A und B randomisiert.

Das Alter der Patienten lag in der Hochdosisgruppe im Median bei 60 Jahren (i.r. 32-74 Jahre), das der AIO-Gruppe bei 58 Jahren (i.r. 22-77 Jahre). Es wurden mehr Männer(38) als Frauen (17) in die Studie eingeschlossen, jedoch war das Verhältnis Männer/Frauen in beiden Gruppen vergleichbar (A: 20/8), (B: 18/9). In 31 (16/15) Fällen war der Primärtumor vom Kolon ausgegangen, in 24 (12/12) vom Rektum (*s. Tab 4*).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befanden sich 6 Patienten im Stadium Dukes A oder B, es waren also im Gegensatz zu den 15 (6/9) Patienten im Stadium Dukes C weder regionale Lymphknoten betroffen, noch die Umgebung infiltriert. 31 (17/14) Patienten wiesen bereits Fernmetastasen auf (Dukes D). Bei drei Patienten der Gruppe B lagen keine Angaben über das Tumorstadium vor (*s Tab.3*).

Dukes A (UICC I)	Infiltration von Mukosa, Submukosa und max. bis in die Lamina muscularis propria (T1 u.T2)
Dukes B (UICC II)	Infiltration von perikolischem/-rektalem Fettgewebe (T3 u. T4))
Dukes C (UICC III)	Lymphknotenmetastasen (N1 u. N2))
Dukes D (UICC IV)	Fernmetastasen (M1)

Tabelle 3: Klassifikation nach Dukes

Die Leber war mit 49 (27/22) Fällen am häufigsten von Metastasen betroffen, des weiteren die Lunge in 5 (2/3) und das Peritoneum in 7 Fällen (3/4). Ein Patient der Gruppe B wies Skelettmetastasen auf. Ein Lokalrezidiv fand sich bei 7 (5/2) Studienteilnehmern. Insgesamt waren bei 37 Patienten (19/18) nur ein Organ oder Gewebe betroffen, 18 (9/9) wiesen zwei oder mehr Lokalisationen auf. Der Primärtumor war bei allen Patienten als erste therapeutische Maßnahme operativ entfernt worden.

Alle Studienteilnehmer mussten vor Einschluss mindestens sechs Zyklen einer Bolus 5-FU/FS Therapie erhalten haben (5-FU 380-450 mg/m² und FS 20-200mg/m² an den Tagen 1-5 alle vier Wochen). 21 (10 in Gruppe A und 11 in Gruppe B) hatten eine adjuvante Therapie durchlaufen, 8 davon (4 in jeder Gruppe) zusätzlich eine Radiotherapie. Palliativ wurden 34 Patienten im Vorfeld behandelt, 18 in Gruppe A und 16 in Gruppe B, 10 Teilnehmer (Gruppe A:3, Gruppe B:7) wurden bestrahlt.

Bei Progress der Erkrankung unter diesen Therapien, erfolgte die Aufnahme in unsere Studie.

Patientencharakteristika	Gruppe A	Gruppe B
Anzahl der Patienten	28	27
Geschlecht (m/w)	20/8(71%/29%)	18/9 (67%/33%)
Medianes Alter	60 (32-74)	58 (22-77)
Primärtumor		
<i>Kolon</i>	16(57%)	15 (56%)
<i>Rektum</i>	12(43%)	12(44%)
Metastasenlokalisation		
<i>Leber</i>	27(96%)	23 (85%)
<i>Lunge</i>	2	3
<i>Lymphknoten</i>	0	2
<i>Lokalrezidiv</i>	5	2
<i>Knochen</i>	0	1
<i>Peritoneum</i>	3	4
Anzahl der befallenen Organe		
<i>1</i>	19(68%)	18 (67%)
<i>≥2</i>	9(32%)	9(33%)
Dukes-Klassifikation, (TNM)		
<i>A</i>	1	0
<i>B</i>	4	1
<i>C</i>	6	9
<i>D</i>	17	14
First-line-Therapie		
<i>adjuvant</i>	10	11
<i>palliativ</i>	18	16
Second line Therapie		
<i>Median</i>	26	12
<i>Mittelwert</i>	29,5	16,61
<i><12</i>	6	11
<i>12-18</i>	4	6
<i>>18</i>	18	9

Tabelle 4: Patientencharakteristika

4.1.2 Therapieschema

Gruppe A erhielt die 48-stündige 5-FU Dauerinfusion ohne Biomodulation mit Folinsäure (60 mg/kg KG wöchentlich), Gruppe B das weit verbreitete AIO Schema.

Die gegebene 5-FU Menge pro Zyklus war mit 4400 mg (3120-6180 mg) für Gruppe A und 4680 mg (3640-5930 mg) für Gruppe B vergleichbar.

Die Patienten der Gruppe A wurden im Median länger behandelt 8,96 (i.r.1-31) vs. 4,01 (i.r.1-22) Monate, erhielten also insgesamt mehr Gaben als die der Gruppe B (26 vs. 12). Die absolute durchschnittlich gegebene 5-FU Menge pro Patient lag mit 131,297 mg in Gruppe A höher als in Gruppe B (77,735 mg). In 25 (16/9) Fällen kam es Toxizitätsbedingt oder auf Patientenwunsch zu einer Therapieverschiebung.

4.1.3 Ansprechen

54 Patienten konnten bezüglich des Ansprechens ausgewertet werden, zu einem Patienten der Gruppe B lagen keine vollständigen Daten vor (*s. Tab.5*).

Zwei Patienten aus jeder Gruppe erreichten eine messbare Tumorregression (A:7%/B:7%). In der Hochdosistherapie-Gruppe erreichte ein Patient (4%) eine partielle (PR) und einer eine minimale Remission (MR), in der 5-FU/FS-Gruppe konnten zwei Minimale Remissionen (7%) dokumentiert werden.

Insgesamt konnten in 50% (14/28) der Fälle in Gruppe A und in 37% (10/27) Stabile Erkrankungen (SD) beobachtet werden. Somit konnte eine Krankheitskontrolle (PR + MR + NC) in 57% der Patienten der Gruppe A und in 44% der Gruppe B erzielt werden. 26 Progressionen wurden beobachtet, 12 (43%) davon in Gruppe A und 14 (52%) in Gruppe B.

Gruppe	A (Prozent)	B (Prozent)
PR	1 (4%)	0
MR	1 (4%)	2 (7%)
SD	14 (50%)	10 (37%)
PD	12 (43%)	14 (52%)

Tabelle 5: Ansprechrate

4.1.4 Progressionsfreies Überleben

Das Progressionsfreie Überleben von Beginn der aktuellen Therapie bis zur objektiven Progression oder dem Tod des Patienten betrug für die Patienten, die primär einen Krankheitsstillstand erreicht hatten, 7,5 (i.r. 2-28) Monate in Gruppe A und 6 (i.r. 1-15) Monate in Gruppe B (s. Abb.4).

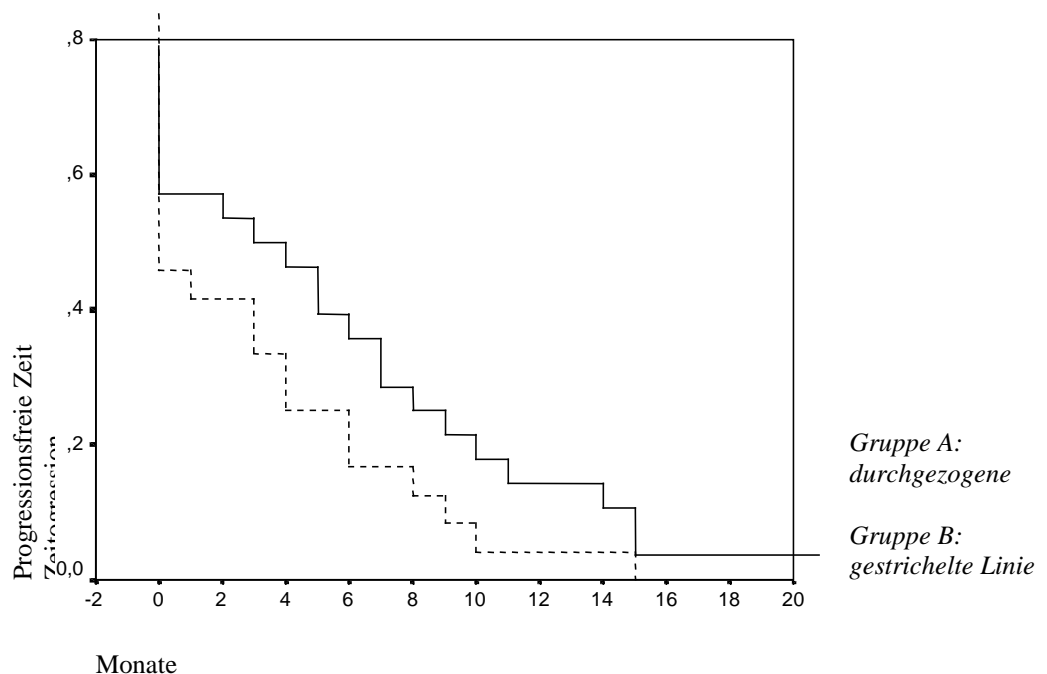


Abbildung 4: Progressionsfreie Zeit nach der Second-line Therapie für beide Gruppen

4.1.5 Gesamtüberleben

Alle Patienten waren bezüglich des Gesamtüberlebens auswertbar. Gruppe A zeigte bezüglich des Überlebens sowohl gerechnet ab Start der Erstlinientherapie als auch der Zweitlinientherapie bessere Ergebnisse (s. Abb. 5-6.) Obwohl diese statistisch nicht signifikant waren, betrug die mediane Überlebenszeit von Beginn einer palliativen Chemotherapie 26 Monate in Gruppe A im Vergleich zu 17 Monaten in Gruppe B ($p=0,6581$). Nach Zweitlinientherapie erzielte die Hochdosisgruppe einen Überlebensvorteil im Median von 16 vs. 9 Monaten ($p=0,2011$).

Insgesamt gesehen, überlebten die Patienten der Gruppe A nach Diagnosestellung im Median 31 Monate, die der Gruppe B 29 Monate ($p=0,6330$) (s. Tab.6).

Gesamtüberleben			
Monate	A	B	Signifikanz (Log Rank)
<i>ab Diagnosestellung</i>			
Median	31	29	0,633
Mittelwert	35	30	
<i>ab Beginn der first-line Therapie</i>			
Median	26	17	0,6581
Mittelwert	28	21	
<i>ab Beginn der second-line Therapie</i>			
Median	16	9	0,2011
Mittelwert	19	14	

Tabelle 6: Gesamtüberleben

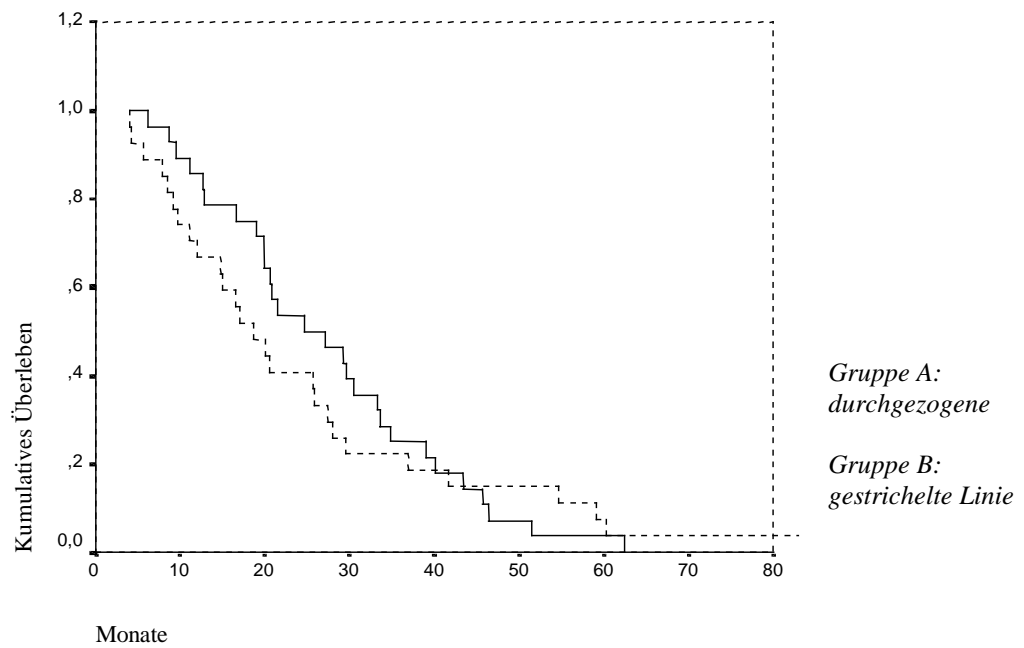


Abbildung 5: Kumulative Überleben von Beginn jeglicher palliativen Chemotherapie für beide Gruppen

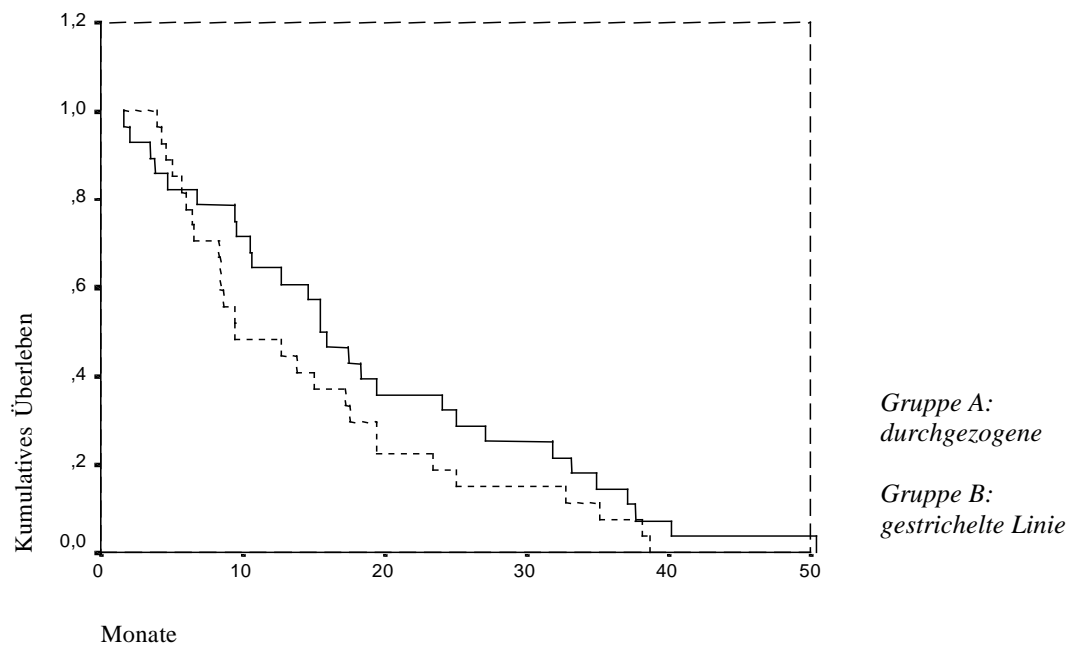


Abbildung 6: kumulatives Überleben von Beginn der second-line Therapie für beide Gruppen.

4.1.6 Toxizität

52 Patienten konnten bezüglich der Unerwünschten Wirkungen ausgewertet werden, bei drei Patienten der Gruppe B waren die Daten diesbezüglich nicht vollständig (s. Tab. 7). Die Nebenwirkungen wurden anhand der NCI Common Toxicity Criteria klassifiziert. 24 mal musste die Behandlung verschoben werden, jedoch in keinem Fall auf Grund von Grad 3-4 Toxizitäten abgebrochen werden.

Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen beider Studiengruppen waren gastrointestinale Effekte. Mukositis Grad 1-3 wurde in 7 Fällen der Gruppe A und in 3 Fällen der Gruppe B beobachtet. Übelkeit und Erbrechen Grad 1-2 waren mit 19 vs. 10 Patienten häufiger in der Gruppe B zu finden. Diarrhöen (Grad 1-3) waren in beiden Gruppen (4/3) selten. In nur je zwei Fällen jeder Therapiegruppe kam es zu hämatologischen Nebenwirkungen in Form einer Myel suppression.

Die häufigste Nebenwirkung der 48h-5-FU- Infusion war das Hand-Fuß Syndrome. Dabei handelt es sich um ein palmoplantares Erythem, das charakterisiert ist durch eine schmerzhafte rote Schwellung der Füße, Hände und distalen Finger. 7 Patienten der Gruppe A, aber nur 1 Patient der Gruppe B litten darunter.

Insgesamt gesehen waren die Unerwünschten Wirkungen in beiden Gruppen nur leicht ausgeprägt.

Grade	Gruppe	0	1	2	3
Mukositis	A	21	2	4	1
	B	21	0	3	0
Hand-Fuß-Syndrom	A	21	1	1	5
	B	21	1	0	0
Diarrhoe	A	24	1	2	1
	B	21	2	0	1
Übelkeit/Erbrechen	A	18	4	6	0
	B	5	6	13	0
Hämatologie	A	26	0	1	1
	B	22	0	1	1
Angina pectoris	A	28	0	0	0
	B	25	0	2	0

Tabelle 7: Toxizitäten nach NCI Common Toxicity Criteria

4.2. Erstlinienstudie mit FOLFIRI

4.2.1 Patientenkollektiv

Zwischen Oktober 2001 und Mai 2003 wurden 35 Patienten (10 Frauen, 25 Männer) mit metastasiertem Kolonrektalem Karzinom in die Studie aufgenommen (s. Tab.8). Das mediane Alter dieser Patienten lag bei 62 Jahren (38-73). Der Primärtumor ging in 21 Fällen vom Kolon und in zwölf Fällen vom Rektum aus. Bei einem Patienten war das Ileum Sitz des Primärtumors, bei einem Weiteren war dieser unbekannt.

Die meisten Patienten hatten eine gute körperliche Verfassung, obwohl 60% mindestens zwei von Metastasen befallene Organe hatten. Bei 14 Patienten war nur ein Organ von Metastasen betroffen, bei 17 zwei Organe und bei vier drei oder mehr Organe.

Am häufigsten war die Leber mit 26 Fällen betroffen, gefolgt von der Lunge mit 12 Fällen. Ein Lokalrezidiv hatten drei Patienten, das Peritoneum war bei 8 infiltriert.

Alle Patienten waren vor der Chemotherapie operativ behandelt worden. Sechs Patienten hatten eine adjuvante Chemotherapie erhalten, einer in Kombination mit einer Strahlentherapie.

Alle Patienten konnten ausgewertet werden bezüglich Toxizität, Ansprechen und Überleben.

4.2.2 Therapie

Die 35 Patienten erhielten insgesamt 151 Chemotherapiezyklen (im Mittel 4,3 pro Patient), bestehend aus 451 Gaben. 51 Gaben (12,3%) mussten um eine Woche verschoben werden. Während des gesamten Studienzeitraums erfolgte bei 19 Patienten eine Verschiebung der Behandlung um einen Median von 9 Tagen, bei 10 Patienten (29%) war eine Dosisreduktion zu irgendeinem Therapiezeitpunkt notwendig.

Die häufigste Ursache für einen Behandlungsabbruch war die Progression der Erkrankung (18 Patienten, 51%). 16 (46%) Patienten erhielten nach Therapieabbruch eine Zweitlinientherapie entweder mit einem auf Oxaliplatin und FS/5-FU basierenden Protokoll oder mit einem epidermal growth factor receptor Antagonist.

<u>Patientencharakteristika</u>	
Anzahl der Patienten	35
Geschlecht (m/w)	25/10 (71%/29%)
Medianes Alter	62 (38-75)
Primärtumor	
<i>Kolon</i>	21(60%)
<i>Rektum</i>	12(34%)
<i>Ileum</i>	1(3%)
<i>unbekannt</i>	1(3%)
Metastasenlokalisierung	
<i>Leber</i>	26(74%)
<i>Lunge</i>	12(34%)
<i>Lymphknoten</i>	6(17%)
<i>lokales Rezidiv</i>	3(9%)
<i>andere Lokalisationen</i>	3(9%)
<i>Peritoneum</i>	8(23%)
Anzahl der befallenen Organe	
<i>1</i>	14(40%)
<i>2</i>	17(49%)
<i>≥ 3</i>	4(11%)
Vortherapien	
<i>nur operativ</i>	28(80%)
<i>OP + adjuvante Chemotherapie + Radiatio</i>	1(3%)
<i>OP + adjuvante Chemotherapie</i>	5(14%)
<i>unbekannt</i>	1(3%)

Tabelle 8: Patientencharakteristika

4.2.3 Ansprechen

Das Initiale Ansprechen auf die Therapie wurde nach den ersten beiden Zyklen bewertet. Alle 35 Patienten konnten in die Auswertung einbezogen werden (s. Tab. 9). Vier Patienten (11%) erreichten eine komplette Remission (CR), die bis zum Ende der Beobachtungszeit bestehen blieb. Bei einem dieser Patienten konnte die Remission histo-pathologisch gesichert werden.

Eine partielle Remission (PR, 20%) zeigte sich bei 7 Patienten, womit sich eine Gesamtansprechrage, zusammengesetzt aus den kompletten und den partiellen Remissionen, von 31% ergab. Diese Remissionen wurden in den jeweiligen Kontrolluntersuchungen nach vier Wochen bestätigt.

Stabil verhielt sich die Erkrankung in 15 Fällen (43%). Die Tumorkontrolle, errechnet aus kompletten Remissionen, partiellen Remissionen und Stablen Erkrankungen, lag somit bei 74% (26 Patienten).

Bei 9 Patienten (25%) zeigte sich ein initial progredienter Verlauf in der Kontrolluntersuchung, der zum Abbruch der Therapie führte.

Aus chirurgischer Sicht wäre bei drei Patienten eine sekundäre Resektion der Metastasen mit kurativem Ansatz möglich gewesen. Von zwei Patienten wurde dies aus persönlichen Gründen abgelehnt. Die dritte Patientin erreichte durch die Resektion eine komplette Remission.

Ansprechen	Anzahl (%)
Komplette Remission (CR)	4 (11)
Partielle Remission (PR)	7 (20)
Ansprechen (CR+PR)	11 (31)
Stabile Erkrankung (SD)	15 (43)
Tumorkontrolle (CR+PR+SD)	26 (74)
Progression (PD)	9 (26)

Tabelle 9: Ansprechen der Therapie

4.2.4 Überlebenszeit und progressionsfreies Überleben

Die mediane progressionsfreie Zeit, gerechnet von Beginn der aktuellen Therapie bis zur Krankheitsprogression, zum Tod des Patienten oder dem Abbruch der Studie aus irgendeinem Grund betrug 7 Monate.

Das Gesamtüberleben, d.h. die Zeit von der Diagnose der Erkrankung bis zum Therapieende durch Progression oder Tod bzw. Beobachtungsende, belief sich auf 17 Monate (95% Konfidenzintervall: 9-25 Monate).

19 Patienten waren am Ende der Beobachtung verstorben, 4 befanden sich in Kompletter Remission, 3 befanden sich noch in Therapie, die restlichen Patienten erhielten unterschiedliche Secondline Therapien.

Die Progressionsfreie Zeit und das Gesamtüberleben werden in *Abbildung 7* als Kaplan Meier Kurven dargestellt.

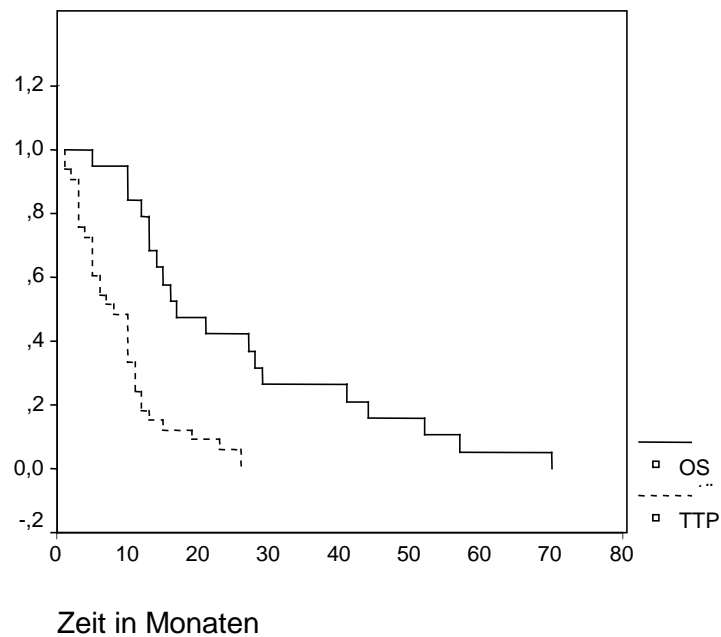


Abbildung 7: Progressionsfreie Zeit (TTP) und Gesamtüberleben (OS)

4.2.5 Toxizität

Die hämatologischen Nebenwirkungen waren mild bis moderat bei der Mehrheit der Patienten ausgeprägt (s. Tab.10). Nur ein Patient (3%) hatte eine Grad III/IV Leukopenie, drei Patienten (9%) eine Grad III Neutropenie. Grad III oder VI Anämien oder Thrombozytopenien wurden nicht beobachtet.

Die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen waren Übelkeit und Erbrechen sowie verzögerte Diarrhöen, welche bei (60%) bzw. 10 (29%) der Patienten auftraten. Jedoch wurden Grad III/IV dieser Nebenwirkungen nur bei 4 (11%) bzw. 2 (6%) Patienten beobachtet. Andere nicht hämatologische Nebenwirkungen waren mild, mit Mukositis I° bei 5 Patienten (14%), Fieber I°/II° bei 5 Patienten (14 %) und Cholinerges Syndrom I° bei 2 Patienten (6%).

Im Hinblick auf die Irinotecan induzierte verzögerte Diarrhöe erhielten 11 Patienten mindestens eine Therapie mit Loperamid. Ein Patient musste bei Loperamid refraktärer Diarrhö mit dem topischen Steroid Budenosid, behandelt werden.

Ein Therapieassoziierter stationärer Aufenthalt wegen Grad III/IV Leukopenie und Diarrhöe Grad III wurde bei 2 Patienten notwendig.

Andere unerwünschte Wirkungen schlossen eine Darmobstruktion durch ein Lokalrezidiv, unerklärlichen Schwindel und Nierenversagen aufgrund einer Ureterobstruktion ein. Bei keinem Patienten trat unter der Therapie eine der gefürchteten Lungenembolien auf.

WHO Grade	1	2	3	4
<i>Hämatologische Toxizitäten</i>				
Leukozytopenie	7(20%)	1(3%)	0	1 (3%)
Neutropenie	4(11%)	7(20%)	3(9%)	0
Anämie	3(9%)	1(3%)	0	0
<i>Nichthämatologische Toxizitäten</i>				
Übelkeit/Erbrechen	9(26%)	8(23%)	4(11%)	0
Diarrhö innerhalb 24h	3(9%)	0	2(6%)	1(3%)
<i>Diarrhö verzögert</i>	4(11%)	4(11%)	1(3%)	1(3%)
<i>Cholinerges Syndrom</i>	2(6%)	0	0	0
Fieber	3(9%)	2(6%)	0	0
Mukositis	5(14%)	0	1(3%)	0
Obstipation	8(23%)	0	0	0
Asthenie	2(6%)	0	0	0
Alopezie	9(26%)	1(3%)	0	0

Tabelle 10: Toxizitäten nach NCI Common Toxicity Criteria

4.2.6 Lebensqualität

13 Patienten hatten die QLQ-C30-Bögen zu mindestens zwei der geforderten Zeitpunkte, d.h. zu Therapiebeginn und nach 6-12 Wochen Behandlung ausgefüllt und konnten somit bezüglich der Lebensqualität ausgewertet werden. Einige Patienten hatte es abgelehnt teilzunehmen, andere hatten nur einmalig einen Bogen bzw. einen weiteren zum falschen Zeitpunkt ausgefüllt. Die 13 Patienten können jedoch als repräsentativ für die Gesamtgruppe gelten.

Wie zuvor beschrieben wurden für die einzelnen Fragentypen Mittelwerte errechnet, deren Anfangswert dann mit dem nach 6-12 Wochen verglichen wurde. Für die Gesamtauswertung der vierstufigen Fragen nach Symptomen und Schwierigkeiten ergab sich ein Durchschnittswert zu Beginn von 1,85. Nach 6-12 Wochen lag er bei 1,8, eine deutliche Veränderung ließ sich somit nicht erkennen. Dieser Wert deutet auf leichte bis mittlere Beschwerden der Patienten hin, da diese Fragen im Mittel mit „etwas“ beantwortet wurden.

Der generelle Gesundheitszustand wurde durch zwei Fragen zur allgemeinen Lebensqualität und zur Gesundheit eingeschätzt. Bei Stufe 1 als der Schlechtesten und Stufe 7 als der Besten zeigte sich hier im Laufe der Therapie eine deutliche Verbesserung von 3,5 auf 4,81, was einer Steigerung um 37% entspricht.

Die Fragen zur körperlichen Leistungsfähigkeit („Bereitet es ihnen Schwierigkeiten,...“) blieben unter der Therapie annähernd stabil. Zwei der fünf Items veränderten sich nicht, zwei verbesserten sich leicht und ein Wert zeigte eine diskrete Verschlechterung.

Insgesamt gesehen verbesserten sich am deutlichsten die Items mit den Fragen nach dem Emotionalen Empfinden, wobei hier alle vier Unterpunkte (Anspannung, Sorgen, Reizbarkeit, Niedergeschlagenheit) eine Steigerung zeigten. Erstaunlicherweise hatten am meisten die Besorgnis der Patienten unter der Therapie abgenommen.

Die Fragen nach den Nebenwirkungen v.a. Diarrhö, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen und Appetitlosigkeit zeigten einen stabilen Verlauf.

Das Einschätzen des persönlichen Gesundheitsempfinden auf einer Skala von 0-100% ergab zu Therapiebeginn einen Median von 63% (i.r. 19-96). Unter der Therapie steigerte er sich geringfügig auf 70% (25-97%).

Zusammenfassend konnte eine stabile Lebensqualität ohne signifikanten Veränderungen unter der Therapie beobachtet werden. Einige wichtige Themengruppen sind in den folgenden Abbildungen als Histogramme entsprechend der von der EORTC für die von ihnen veröffentlichten Referenzwerte gewählten Abbildungsweise (s. *Abb.8*) dargestellt. Die Ergebnisse unserer Studie lagen meist im Rahmen dieser Referenzwerte und wiesen eine ähnliche Verteilung auf.

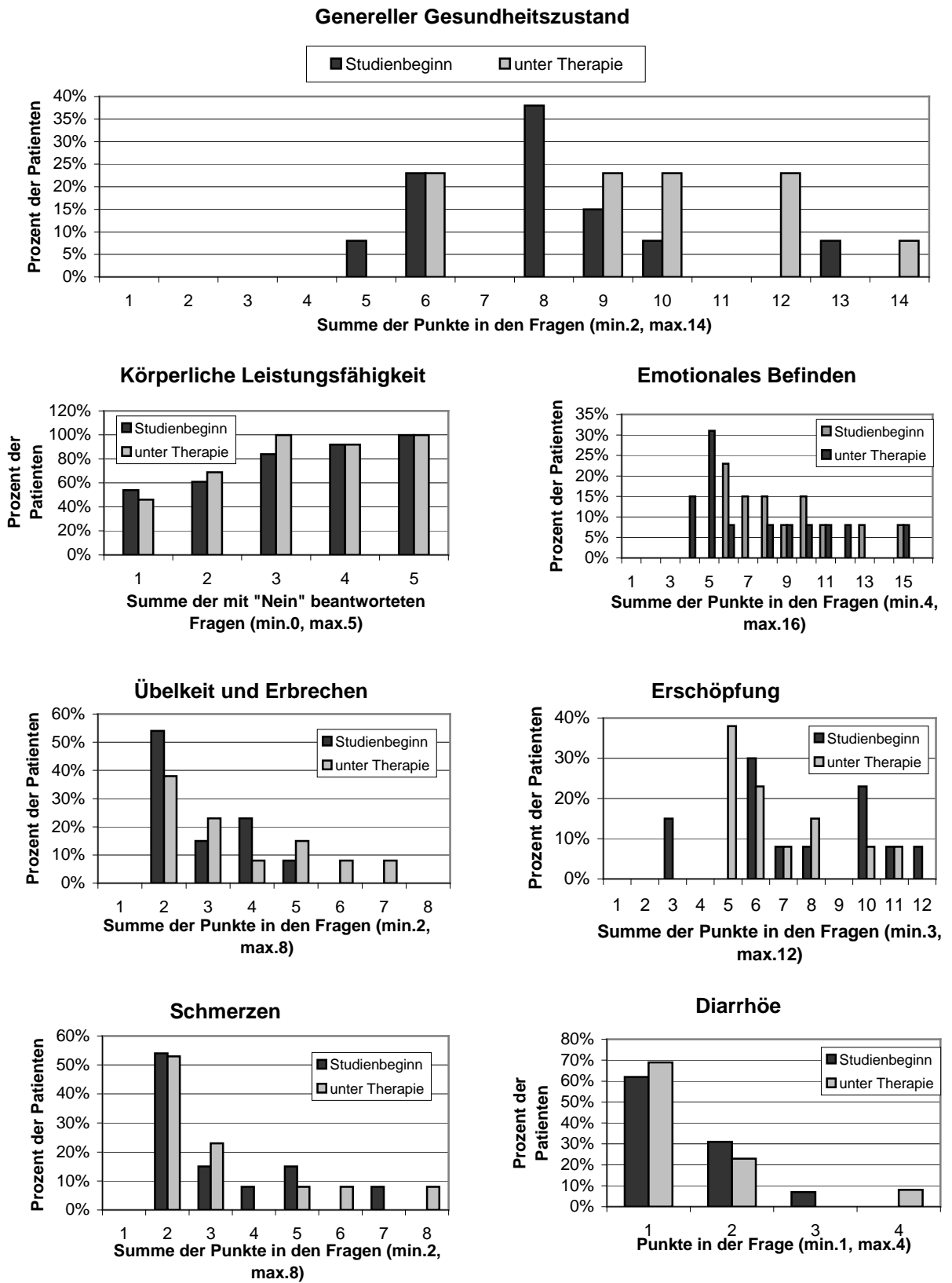


Abbildung 8: Ausgewählte Ergebnisse der Befragung mittels QLQ-C-30-Bogen

4.2.7 Gründe für die Beendigung der Therapie und Folgetherapien

23 Patienten beendeten die Therapie aufgrund einer Progression ihrer Erkrankung. Zwei Patienten brachen die Behandlung wegen der Nebenwirkungen ab, ein weiterer wegen Zweiterkrankungen. Drei Patienten verstarben unter der Therapie. Bei 4 Patienten konnte sie aufgrund von kompletten Remissionen beendet werden.

Die meisten Patienten setzten die Therapie bis zur Progression trotz der Nebenwirkungen fort.

25 (71%) Patienten erhielten nach Progression unter dem FOLFIRI Protokoll eine Secondline Therapie. Bei 15 (43%) basierte diese auf einem Oxaliplatinhaltigen Schemata, ein Patient erhielt eine Monotherapie mit Irinotecan. In einem weiteren Fall wurde Cisplatin als Secondline Therapie, in einem anderen das orale Fluoropyrimidin Capecitabin (Xeloda) eingesetzt, zwei Patienten wurden in die aktuelle BOND-Studie, die Cetuximab als monoklonären Antikörper des epidermalen Wachstumsfaktor untersucht, übernommen.

5. Diskussion

5.1. Zweitlinientherapie des metastasierten Kolonkarzinoms

Bei Abschluss unserer Zweitlinienstudie, galt eine Therapie mit 5-FU in unterschiedlichen Verabreichungsformen, als Bolus- oder Infusionstherapie mit oder ohne Biomodulation als Behandlungsstandard des kolorektalen Karzinoms.

Neuere Substanzen wie Oxaliplatin, der Topoisimerasehemmer Irinotecan oder die oralen Fluoropyrimidine waren noch in Erprobung bzw. gerade erst auf den Markt gekommen (Irinotecan 1996).

Vor diesem Hintergrund versuchten wir die bestmögliche und –verträgliche uns zur Verfügung stehende Therapie für unsere Patienten zu finden. So initiierten wir unsere Vergleichsstudie einer 5-FU Dauerinfusion mit und ohne Biomodulation mit Folinsäure um die Notwendigkeit dieser Biomodulation zu überprüfen und evt. die Überlegenheit einer Behandlungsform zu beweisen.

Wir verwendeten das 48 h 5 FU Schema nach Shah and colleges im Vergleich mit dem bekannten und häufig genutzte AIO-Protokoll (Koehne et al. 1998, Weh et al. 1994). Für dieses Hochdosisprotokoll konnten bisher die besten Ansprechraten und Überlebenszeiten im Vergleich mit zwei anderen Therapien gezeigt werden (Shah et al. 1985). In unserer Studie erreichten wir vergleichbare Krankheitskontrollraten (57% vs. 47%) und Überlebenszeiten ab Beginn der second line Therapie (16 vs. 14 Monate).

Auch die Ergebnisse unserer Vergleichsgruppe bestätigten die der Originalpopulation nach Weh et. al mit Ansprechraten von 7% vs. 9% und Überlebenszeiten von 9 bzw. 8 Monaten (Koehne et al. 1998, Weh et al. 1994).

Das Therapiekonzept nach Shah et. al. zeigte sich somit sowohl in der Originalpublikation als auch in unserer Studie dem der AIO überlegen, woraus sich die Frage des Nutzen der Folinsäure als Biomodulator in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms ergab (Shah et al. 1985, Weh et al. 1994).

Hintergrund dieser Fragestellung bildet die Pharmakokinetik des 5-Fluorouracil. 5-FU ist eine Substanz mit einer kurzen Plasmahalbwertszeit von 10-20 Minuten nach einer Bolusinjektion. Das kolorektale Karzinom ist allerdings ein langsam wachsender Tumor mit Zellteilungsraten von 3% zu einem definierten Zeitpunkt. Folglich trifft eine Bolusinjektion von 5-FU nur eine geringe Zahl vulnerabler Zellen.

Die Biomodulation mit Folinsäure steigert die Sensitivität der Karzinomzellen für 5-FU (Laufman et al. 1993, Petrelli et al. 1989, Poon et al. 1992), wie in mehreren Studien bereits gezeigt werden konnte. In durchgeführten Tierversuchen führte eine verlängerte 5-FU Exposition zu einem erhöhten Tumorzellsterben. Die hierdurch bewiesene Dosisabhängigkeit bildet die wissenschaftliche Basis für die Nutzung ambulanter Infusionspumpen für eine kontinuierliche 5-FU Therapie (Lokich et al. 1989, MacMillan et al. 1978, Shackney 1985).

So zeigten Lokich et. al. 1989 eine signifikant höhere Ansprechrate für eine kontinuierliche 24 h Infusion mit 5-FU (30%) verglichen mit einer Bolustherapie (7%) bei vergleichbaren Überlebenszeiten (Lokich et al. 1989).

Vorteil der kontinuierlichen 5-FU-Infusion über 48 Stunden ist die Vermeidung typischer Folinsäure assoziierte Nebenwirkungen, wie in einer Phase 3 Studie von gezeigt wurde, die eine 24stündige 5-FU Infusion mit und ohne Folinsäure mit einem 5-FU/FS-Bolus Regime verglich (De Gramont 1998, Koehne et al. 2003 b). Bei 24% der Patienten der FU+FS-Gruppe führten gastrointestinale Nebenwirkungen zu einer Dosisreduktion und bei 22% zu einer Therapieunterbrechung im Vergleich zu 7,6% und 11% in der Infusionsgruppe ohne Folinsäure. Ein Therapieabbruch erfolgte in 10,5% der Fälle im Vergleich zu 5,6%.

In dieser Studie bestand in der reinen 5-FU-Infusionsgruppe ohne Biomodulation die geringste Toxizität bei vergleichbaren Überlebenszeiten.

Im Vergleich erreichte unsere Studienpopulation bessere Überlebenszeiten in der FU-Gruppe (26 vs. 17 Monate), die Toxizitäten sind denen der o.g. Studie jedoch vergleichbar.

Auch die Studie von Schmoll et al. demonstrierte mehr gastrointestinale Nebenwirkungen in einer mit Folsäure biomodulierten Infusionsgruppe verglichen mit einer alleinigen 5-FU-Hochdosistherapie (Diarrhö 20%) (Schmoll et al. 2000).

Weiterhin lassen Tumor Kontrolle und Überleben als gute Endpunkte der Wirksamkeit einer palliativen Therapie vergleichbare Ergebnisse mit anderen publizierten Studien erkennen.

Weh et al. erreichte ein medianes Überleben von 19 Monaten ab first-line Therapie und 8 Monaten ab Beginn der aktuellen Therapie, im Vergleich dazu erreichte unsere Patientengruppe ohne Biomodulation 26 bzw. 17 Monate, die FU/FS-Gruppe 16 bzw. 9 Monate (Weh et al. 1994).

Ähnlich erzielte Ardalan et al. mit dem selben Protokoll ein mittleres Überleben von 10 Monaten in einer vorbehandelten Patientenpopulation (Ardalan et al. 1991).

Insgesamt gesehen ist die alleinige Infusion von 5-FU eine sicheres, gut verträgliche Therapieoption und somit eine Alternative zu den toxischeren und kostenintensiveren biomodulierten Therapien.

Die praktische Umsetzung sollte jedoch auch bedacht werden. Die Infusionsprotokolle zeigen eine geringe Überlegenheit besonders in der Sicherheit dieser Therapien, jedoch erhöht ein zentralvenöser Port die Gefahr von Infektionen und Thrombosen, außerdem bedarf es einer tragbaren Pumpe. Dies steigert die Kosten und bedeutet eine zusätzliche Belastung für die Patienten (Skibber et al. 2001).

Eine mögliche Alternative zur kontinuierlichen 5-FU-Infusion könnte das orale Fluoropyrimidin Capecitabine werden, eine orale Vorstufe des 5-FU, die erst in vivo in dieses umgewandelt wird. Twelves et al. konnte in einer Studie mit 1987 Patienten im Vergleich mit dem MAYO-Protokoll vergleichbare progressionsfreie Zeiten bei geringeren Toxizitäten in der Capecitabine-Gruppe demonstrieren (Twelves 2002, Twelves et al. 2005).

Scheithauer et al. berichtet über signifikant geringere gastrointestinale Nebenwirkungen und Neutropenien bei mit Capecitabine behandelten Patienten im Vergleich zu einer nach dem MAYO-Protokoll therapierten Gruppe bei jedoch höherem Auftreten des Hand-Fuß-Syndroms (Scheithauer et al. 2003). Van Cutsem et al. konnte bei unbehandelten Patienten mit metastasierter Erkrankung eine signifikant höhere Ansprechrate für die orale Behandlung mit Capecitabin im Vergleich zu dem Mayo-Protokoll bei vergleichbarer Progressionsfreier Zeit und Gesamtüberleben (Van Cutsem 2004) zeigen.

Der mögliche Ersatz der 5-FU- Infusion durch die orale Gabe sollte in Zukunft mit in die Therapieplanung einbezogen werden.

5.2. Die Ersttherapie des Kolonkarzinoms

Mit Aufkommen der neuen Medikamente verlagerte sich die Fragestellung nach der optimalen Behandlung von der wirksamsten 5-FU-Appikation durch kontinuierliche und damit verlängerte Exposition und oder Biomodulation hin zu den neuen Kombinationstherapien mit Irinotecan oder Oxaliplatin.

In den USA wurde zunächst die Kombinationstherapie nach Saltz et al (Saltz et al. 2000) genutzt, die eine deutliche Überlegenheit in den Überlebenszeiten und höheren Ansprechraten im Vergleich zu eine 5-FU-Bolus- und einer Irinotecan-Monotherapie zeigte.

Auch wir untersuchten in einer Erstlinientherapiestudie dieses Protokoll (Moehler et al. 2003). Nachdem das Saltz-Regimen (Saltz et al. 2000), jedoch wegen einer unerwartet hohen Zahl von Todesfällen in die Kritik geraten war, schlossen wir diese Studie ab und starteten die Erstlinienstudie nach dem Infusionsprotokoll von Douillard *et al.* (Douillard et al 2000).

Ein besonderer Schwerpunkt unserer Untersuchungen lag hierbei auf der Sicherheit dieses Infusionsprotokolls in der ambulanten Therapie.

5.2.1 Vergleichbarkeit der Patientenkollektive

Das mediane Alter der Patienten unserer Erstlinienstudie stimmte mit 62 Jahren exakt dem Alter der Patienten in der Originalstudie (Douillard et al 2000), sowie dem unserer vorangegangenen Erstlinienstudie nach dem Saltz-Protokoll (Moehler et al. 2003). Die Verteilung von Männern und Frauen waren mit 71% und 29% den 67% und 33% bei Douillard durchaus vergleichbar. Im Gegensatz dazu war das Verhältnis Männer zu Frauen in der o.g. Bolusstudie vollkommen ausgeglichen.

Die Lokalisation der Karzinome wird bei Douillard nicht getrennt angegeben, in unserer Studie handelte es sich 60% um Kolonkarzinome, in 34% um Rektumkarzinome, sowie ein Karzinom im Ileum (3%), bei einem weiteren war die Erstlokalisierung nicht mehr feststellbar. Damit entsprach unser Kollektiv nicht ganz der vorangegangenen Bolusstudie, in der eine ausgeglichene Verteilung vorlag.

Die Anzahl der Patienten mit mehr als drei befallenen Organen lag in der Originalpopulation mit 14,6% geringfügig höher als in unserer Studie mit 11%, was sich prognostisch ungünstiger auswirken kann. Die Leber war jedoch mit 76,8% und 74% etwa gleich häufig betroffen. Im Vergleich unserer Studie zu der Bolusstudie nach Saltz entsprachen sich die Anzahl der betroffenen Organe.

Von Bedeutung für die Resistenzentwicklung von Tumoren ist die mit 25,8% (vs. 17%) deutlich höhere Anzahl der Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie in der Douillard-Studie erhalten haben. Ähnlich waren in der Bolusstudie bereit 24% adjuvant therapiert worden.

Insgesamt gesehen sind die drei Studienkollektive trotz der oben genannten Abweichungen durchaus in ihren grundlegenden Eigenschaften miteinander vergleichbar.

5.2.2 Ansprechen und Überleben

Die erreichte Ansprechrate lag mit 31% unter den von Douillard beschriebenen 40,8%, jedoch im Bereich der Bolusstudie nach Saltz (35%). Allerdings war die Tumorkontrolle (CR, PR und SD) mit 74% unserer Patienten den 78,7% der Douillard- und den 75% der Bolustherapie-Studie vergleichbar.

Erwähnenswert sind die mit dieser intensiven Erstlinientherapie erzielten kompletten Remissionen. Diese lagen mit 11% deutlich über den 3-6% bei Douillard. Bei vier Patienten dauerte die komplette Rückbildung des Karzinoms bis zum Studienende an.

Zudem wäre aus chirurgischer Sicht bei drei Patienten eine sekundäre Resektion der Metastasen mit kurativem Ansatz möglich gewesen, die allerdings von zwei Patienten aus persönlichen Gründen abgelehnt wurde, bei der dritten jedoch erfolgreich durchgeführt werden konnte.

Eine Überprüfung des FOLFIRI-Protokolls als neoadjuvanter Therapieansatz sollte bei diesem Hintergrund in Zukunft in Betracht gezogen werden.

Verschieden neuere Studien (Bismuth et al. 1996, Masi et al. 2005, Pozzo et al. 2004, Shankar et al. 2001) konnten den Wert einer neoadjuvanten Therapie belegen.

So konnten in einer Studie von Pozzo et al. 32,5 % der Patienten sich einer Metastasenresektion nach einer auf dem FOLFIRI-Protokoll basierenden Chemotherapie unterziehen und erreichten eine mediane progressionsfreie Zeit von 14,3 Monaten im Vergleich zu 5,2 Monaten bei Patienten, die nicht operiert werden konnten. Bei Abschluss der Studie und einem medianen follow up von 19 Monaten waren alle diese Patienten noch am Leben.

Masi *et al.* (Masi et al. 2005) erreichte bei seinen Patienten, bei denen nach einer FOLFOXIRI-Therapie eine Lebermetastasenresektion erfolgte ein medianes Gesamtüberleben von 36,8 Monaten gegenüber 22,2 Monate der Patienten, die auf die Chemotherapie ein angesprochen hatten, jedoch nicht operiert worden waren.

Tournigand et al. konnte eine Resektionsrate von 19 % bei mit FOLFOX 6 behandelten Patienten dokumentieren, im FOLFIRI-Arm bei 7,5 % (Tournigand et al. 2001). In dieser Studie haben Tournigand et al die Sequenztherapie beim metastasiertem kolorektalen Karzinom untersucht. Hierbei scheint es nicht vorrangig zu sein, ob zunächst FOLFIRI oder FOLFOX 6 gefolgt von dem jeweils anderen Protokoll eingesetzt wurde. In beiden Studienarmen konnte ein medianes Gesamtüberleben von über 20 Monaten erzielt werden. Jedoch war keine der Sequenztherapien der anderen überlegen.

Das mediane Gesamtüberleben unserer Studie war mit 17 Monaten den 17,4 Monaten von Douillard vergleichbar und überstieg damit deutlich die von etwa 5 Monaten ohne palliative Chemotherapie [Cunningham et al. 1998, Graeven, Schmiegel 2000). Es lag jedoch unter den von Tournigand erzielten Überlebenszeiten (21,4 Monate) (Tournigand et al. 2004). Die dokumentiertem medianen progressionsfreien Zeiten lagen im Bereich der Originalpublikation (7 vs. 6,4 Monate) und nur gering unter denen von Tournigand beschriebenen 8,5 Monaten.

Ein Grund mag in der second-line Therapie liegen. So erhielten in der Tournigand-Studie alle Patienten eine second line Therapie mit FOLFOX 6.

In unserer Studie erhielten zwar 71 % eine Folgetherapie und von diesen aber nur 43% ein Oxaliplatinhaltiges Protokoll.

Im der Originalstudie (Douillard et al 2000) erhielten nur 39 % der Patienten eine Zweitlinientherapie. Zusammen mit der weitaus höheren Anzahl an Patienten, die eine adjuvant Chemotherapie erhalten hatte, die bekanntlich die Resistenzentwicklung und damit die Dauer der progressionsfreien Zeit beeinflussen kann, wäre eine längere Progressionsfreie Zeit unserer Studienpopulation zu erwarten gewesen.

Im Vergleich mit der Bolusstudie hat sich diese Erwartung eher erfüllt, auch hier lag die Zahl der Vorbehandelten Patienten höher bei gleicher Zahl betroffener Organe, was sich jedoch in längeren Progressionsfreien Zeiten unserer Studie ausdrückt.

Hilfreich wären prädiktive Faktoren, die die Erfolgchancen einer Therapie bei einem bestimmten Patienten erkennen lassen. Derzeit werden molekulare Marker auf ihren prognostischen Wert hin überprüft, unter anderem Mikrosatelliteninstabilität und Mutationen des p53- oder des DCC-Gens (Van Cutsem, Verslype 2002). In der palliativen Therapie steht jedoch die Analyse solcher prädiktiven Faktoren momentan noch nicht im Vordergrund, die Behandlung wird wohl weiterhin anhand des Tumoransprechens empirisch ausgewählt werden (Grothey 2001).

5.2.3 Toxizität und Lebensqualität

Von der Mehrheit unserer Patienten wurde die Therapie gut toleriert. Die gastrointestinale Toxizität oder thromboembolischen Ereignisse waren in keinem der Fälle fatal. Die meisten Hospitalisierungen erfolgten zur Prävention nicht zur Behandlung lebensbedrohlicher Zustände.

Verzögerte Diarrhö, als bekannte Nebenwirkung des Irinotecans, wurde gewöhnlich ambulant mit Loperamid behandelt, was bei ungefähr einem Drittel der Patienten nötig war. Budenosid, das bei Loperamid refraktären Diarrhöen wirksam ist (Lenfers et al. 1999), wurde nur von einem unserer Patienten benötigt (3%).

Insgesamt beobachteten wir nur relativ geringe Toxizitäten in unserer Studie, die geringer waren als die von Douillard et al. beschrieben (Douillard et al. 2000). Aus dieser Patientengruppe wurden über folgende Toxizitäten Grad III/IV berichtet: Leukopenie 20,4% (vs. 3% in unserer Studie), Diarrhö 44,4% (14%) und Übelkeit 7,4% (11%). Die von uns dokumentierte niedrigere Toxizität könnte auf der geringeren Tagesdosis 5-FU (2400 mg/m² über 48 h vs. 2300 mg/m² über 24 h bei Douillard) und L-FA (200 mg/m²) beruhen.

Zusätzlich könnten die niedrigeren Toxizitäten durch die frühe und rigorose in unserem Protokoll festgelegene Dosisreduzierung begrenzt worden sein, was bei 10 Patienten (29%) zu irgendeinem Therapiezeitpunkt notwendig war.

In einem FOLFIRI 2 Protokoll (Mabro et al. 2003), das Hydroxyurea dem FOLFIRI-Protokoll hinzufügt, lag die Anzahl der schweren Nebenwirkungen deutlich über denen unserer Studie. In 52% kam es zu einer Neutropenie Grad III/IV, in 31% zu verzögerten Grad III/IV Diarrhöen und in 17% Übelkeit und Erbrechen Grad III/IV (vs. 9%, 6%, 11% in unserer Studie). Insgesamt wurden in 55% nicht hämatologische Nebenwirkungen Grad III/IV beobachtet, was auf die zusätzliche Gabe von Hydroxyurea zurückzuführen zu sein könnte.

Wünschenswert wäre es bestimmte Patientengruppen mit einem erhöhten Toxizitätsrisiko zu erkennen. Beispielsweise wurde kürzlich nachgewiesen, dass mit dem Mayo-Schema behandelte Frauen gegenüber männlichen Patienten signifikant mehr schwere Nebenwirkungen zeigten. Die Ansprechrate unterschied sich dagegen bei den Geschlechtern nicht, ebenso wenig die Ausgangsparameter, wie etwa Alter oder Allgemeinzustand (Sloan et al. 2002). Ließen sich solche Unterschiede auch für andere Merkmale nachweisen ließen, könnten Hochrisikogruppen definiert werden, deren Patienten dann unter Therapie besonders aufmerksam zu beobachten wären.

Die 13 Patienten, die bezüglich der Lebensqualität ausgewertet werden konnten, blieben anhand ihrer subjektiven Einschätzung mittels QLQ-C30-Fragebogen (Sprangers et al. 1993, Aaronson et al. 1996) unter der Therapie in allen Einzelpunkten stabil.

Zum Teil zeigten sich leichte Verbesserungen, so verbesserte sich der generelle Gesundheitszustand etwas während der Behandlung gegenüber den Werten vor der Therapie (3,5 auf 4,81 Punkte). Zudem zeigte sich eine geringfügige Verbesserung ihres emotionalen und physischen Befindens verglichen mit einer unbehandelten Patientengruppe.

Insbesondere in Hinblick auf therapieabhängige Symptome wie Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö und Schmerz zeigte sich keine Veränderung unter der Therapie. Die auftretenden Toxizitäten waren für die Patienten augenscheinlich erträglich und hatten kaum Einfluss auf ihre Lebensqualität, was wiederum für die gute Erträglichkeit des Protokolls spricht.

Diese Ergebnisse entsprechen denen unserer vorangegangenen Studie nach dem Saltz-Protokoll (Moehler et al. 2003). Hier ebenso wie in der Originalstudie von Saltz et al. konnten eine stabile Lebensqualität beobachtet werden (Saltz et al. 2000).

Auch Douillard et al. (Douillard et al. 2000) zeigten eine signifikant bessere Lebensqualität in der Irinotecangruppe im Vergleich zu der 5-FU/FS Gruppe. Eine Abnahme der Leberqualität trat bei diesen Patienten deutlich später ein.

Eine Langzeitbeobachtung unter Therapie war für unsere Studie nicht möglich, da unsere Patienten nur zu zwei Zeitpunkten die Bögen ausgefüllt hatten und so nur ein Vergleich zwischen Therapiebeginn und dem Zustand nach 6-12 Wochen möglich war.

5.3. Schlussfolgerung

Unsere Studienergebnisse zeigen, dass die palliative Therapie des kolorektalen Karzinoms an Möglichkeiten deutlich reicher geworden ist. Daher wird es immer wichtiger für den einzelnen Patienten die Therapie individueller zu planen.

Risiken und Nutzen der Behandlung sind hierbei gründlich abzuwägen. Bei einem jungen Patienten mit rascher Tumorprogression, großer Tumormasse und gutem Allgemeinzustand ist eine Kombinationstherapie bereits in der Erstlinienbehandlung die geeignete Behandlung, für Patienten mit geringer Tumormasse, hohem Alter und ausgeprägter Komorbidität jedoch möglicherweise eine zu große Belastung (Graeven, Schmiegel, 2000, Van Cutsem, Verslype 2002).

Durch Ausnutzen einer initial intensiven Chemotherapie als neoadjuvanten Ansatz kann eine spätere, möglicherweise „kurative“ Nachresektion zunächst inoperabler Lebermetastasen möglich werden (Bismuth et al. 1996, Shankar et al. 2001).

Parallel zur Verbesserung der klassischen Therapien, wurden Strategien auf molekularer Ebene erforscht. So bindet der für das kolorektale Karzinom entwickelte monoklonale Antikörper Cetuximab an den EGFR1 (Epidermal growth factor receptor), wodurch gezielt das Tumorwachstum gehemmt und die Apoptose eingeleitet wird, zudem wird die Wirkung der klassischen Zytostatika potenziert (Baselga, Albanell 2002, Cunningham et al. 2004). Erfolge von Cetuximab mit Irinotecan nach Versagen der Irinotecan-Ersttherapie konnten in der internationalen BOND-Studie demonstriert werden (Cunningham et al. 2004).

Eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens konnte für den rekombinanten monoklonalen anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab in Kombination mit Irinotecan/5-FU gezeigt werden. Durch Bindung an VEGF-A (Vascular endothelial growth factor) wird eine Hemmung der Neoangiogenese, die ursächlich ist für Tumorinvasion und Metastasierung erreicht (Hurwitz HLF et al 2004, Kabbinavar et al. 2003).

Es lässt sich also mit Sicherheit sagen, dass durch die Vielzahl neuer Behandlungsmethoden und die Verbesserung und Erweiterungen der klassischen Therapien des metastasierten kolorektalen Karzinoms Möglichkeiten eröffnet wurden, die vor wenigen Jahren noch nicht zu erwarten waren.

6. Zusammenfassung

In der palliativen Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms gibt es durch die Verbesserung der klassischen Therapien und die Entwicklung neuer Strategien inzwischen eine Vielzahl von Behandlungsoptionen. Die zwei Studien dieser Arbeit untersuchen das „älteste“ eingesetzte Zytostatikum in der Therapie des Kolonkarzinom, 5-Fluorouracil, einmal in der Zweitlinientherapie als Hochdosisinfusionstherapie mit und Biomodulation mit Folinsäure und einmal als Erstlinientherapie in Kombination mit Irinotecan im FOLFIRI-Protokoll.

In der Zweitlinienbehandlung ergab sich hierbei ein geringer Vorteil in den Krankheitskontrollraten (57% vs. 44%) bei vergleichbaren Ansprechraten für die längere 5-FU-Infusion ohne Biomodulation. Bezüglich des Gesamtüberleben ab Beginn der Zweitlinientherapie und des Progressionsfreien Überleben zeigte die nicht biomodulierte Gruppe bessere, statistisch jedoch nicht signifikante Ergebnisse (16 vs. 9 bzw. 7,5 vs. 6 Monate).

In der Erstlinientherapie erreichten wir eine Tumorkontrollrate von 74%, 4 komplette Remissionen (11%) und bei 3 Patienten die Möglichkeit einer Nachresektion der Lebermetastasen mit kurativem Ansatz. Der neoadjuvante Einsatz dieser Therapie sollte aufgrund dieser Ergebnisse weiter untersucht werden. Das Gesamtüberleben lag bei 17 Monaten (i.r. 9-25 Monate), die progressionsfreie Zeit mit 7 Monaten lag im Bereich unserer Zweitlinienstudie.

Für beide Therapien befand sich die Toxizität im Rahmen der Erwartungen, die Symptome waren reversibel und im Allgemeinen akzeptabel. Ein Vergleich der Lebensqualität vor und während der Erstlinientherapie ergab für unsere Patienten keine deutlichen Veränderungen.

Die Ergebnisse unserer untersuchten Studien zeigen, dass beide Therapien wirksame und gut verträgliche Optionen in der palliativen Behandlung des kolorektalen Karzinoms darstellen. Für jeden Patienten sollte aus der Vielzahl der bestehenden Möglichkeiten die für ihn bestmögliche individuelle Therapie ermittelt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Aaronson, N.K., Cull, A.M., Kassa, S., Sprangers, M.A.G. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Modular approach to quality of life assessment in oncology: An update. pp.179-189 (1996) In: Spilker, B. Quality of life and pharmaco-economics in clinical trials. 2nd edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia
2. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project (1992) Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate *Journal of Clinical Oncology*; **10**:896-903
3. Andre, T., Louvet, C., Maindrault-Goebel, F., Couteau, C., Mabro, M., Lotz, JP., Gilles-Amar, V., Krulik, M., Carola, E., Izrael, V., de Gramont, A. (1999) Irinotecan addition to bimonthly, highdose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. *European Journal of Cancer*, **35**: 1343-1347.
4. Aranda, E., Dorta, J. (1998) A phase II trial of weekly high dose continuous infusion 5-fluorouracil plus oral leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. The Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumor Therapy (TTD). *Annals of Oncology*, **9**:727-731
5. Ardalan, B., Chua, L., Tian, E.M., Reddy, R., Sridhar, K., Benedetto, P., R?, S., Legspi, A., Waldman, S., Morrell, L. (1991) A phase II study of weekly 24-hour infusion with high-dose fluorouracil with leucovorin in colorectal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **9**: 625-630.
6. Ardalan, B., Luis, R., Jaime, M., Franceschi, D. (1998) Biomodulation of Fluorouracil in colorectal cancer. *Cancer investigation.*; **16**:237-251

7. Baselga, J., Albanell, J. (2002) Epithelial growth factor receptor interacting agents. *Hematology/oncology clinics of North America.*, **16**:1041–1063
8. Bismuth H, Adam R, Levi F, LeFarabos C, Waechter F, Castaing D, Majno P, Engerran L. (1996) Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Annals of surgery*, **224**: 509-522.
9. Cunningham, D., Pyrhonen, S., James, R.D., Punt, C.J., Hickish, T.F., Heikkila, R., Johannesen, T.B., Starkhammar, H., Topham, C.A., Awad, L., Jacques, C., Herait, P. (1998) Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*, **352**: 1413-1418.
10. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem EN (2004) Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer *The New England Journal of Medicine*, **351**: 337–345
11. De Gramont, A., Figer, A., Seymour, M., Homerin, M., Hmissi, A., Cassidy, J., Boni, C., Cortes-Funes, H., Cervantes, A., Freyer, G., Papamichael, D., Le Bail, N., Louvet, C., Hendler, D., de Braud, F., Wilson, F., Morvan, F., Bonetti, A.: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2000, **18**: 2938-2947.
12. De Gramont, A., Louvet, C., André, T., Tournigand, C., Krulik, M. (1998) A review of GERCOD trials of bimonthly leucovorin plus 5-fluorouracil 48-h continuous infusion in advanced colorectal cancer: evolution of a regimen. Groupe d'Etude et de Recherche sur les Cancers de l'Ovaire et Digestifs (GERCOD). *European Journal of Cancer*, **34**: 619-626.

13. Douillard, J.Y., Cunningham, D., Roth, A.D., Navarro, M., James, R.D., Karasek, P., Jandik, P., Iveson, T., Carmichael, J., Alakl, M., Gruia, G., Awad, L., Rougier, P. (2000) Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*, **355**: 1041-1047.
14. Ducreux, M., Ychou, M., Seitz, JF., Bonnay, M., Bexon, A., Armand, JP., Mahjoubi, M., Mery-Mignard, D., Rougier, P. (1999) Irinotecan combined with bolus fluorouracil, continuous infusion fluorouracil, and high-dose leucovorin every two weeks (LV5-FU2regimen): a clinical dose-finding and pharmacokinetic study in patients with pretreated metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **17**: 2901-2908.
15. Fuchs, CS, Moore MR, Harker G, Villa L, Rinaldi D, Hecht JR. (2003) Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **21**: 807-814.
16. Graeven, U., Schmiegel, W. (2000) Konsens der therapeutischen Strategien. *Der Internist*, **41**: 876-885.
17. Grem, JL. (2001) Biochemical modulation of 5-FU in systemic treatment of advanced colorectal cancer. *Oncology (Huntingt)*; **15**:13-19
18. Grothey, A. (2001) Prognostische und prädiktive Faktoren beim kolorektalen Karzinom. *Journal Onkologie*, **12**: 22-23.
19. Heidelberger, C. (1965) Fluorinated pyrimidines. *Process in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, **4**: 1-50.

20. Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W., Cartwright, T., Hainsworth, J., Heim, W., Berlin, J., Baron, A., Griffing, S., Holmgren, E., Ferrara N., Fyfe G., Rogers, B., Ross, R., Kabbinavar, F., (2004) Bevacizumab plus irinotecan, Fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335–2342
21. Jemal A, , Murray T, Ward E, Samuels A., Tiwari R, Ghafoor A, Feuer E, Thun M (2005) Cancer Statistics, , *CA Cancer J Clin* 2005; **55**:10-30
22. Judson, I.R. “(1997) Tomudex” (raltitrexed) development: preclinical, phase I and II studies. *Anticancer Drugs*, **8**: 5.
23. Kabbinavar, F., Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Meropol, N., Novotny, WF., Lieberman, G., Griffing, S., Bergsland, E. (2003) Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **21**:60–65
24. Koehne, CH., Schoffski, P., Wilke, H., (1998) Effective biomodulation by leucovorin of high-dose infusion fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion: results of a randomized trial in patients with advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*; **16**:418-426
25. Koehne, CH., Van cutsem, E., Wils, JA., Bokemeyer, C., El-Serafi, M., Lutz, M., Lorenz, M., Anak, O., Genicot, B., Nordlinger, B. (2003 a) Irinotecan improves the activity of the AIO regimen in metastatic colorectal cancer: Results of EOTC GI Group study 40986. *Proceedings of American Society of Clinical Oncology*, **22**, 254 A

26. Koehne, C-H., Wils, J., Lorentz, M., Schöffski, P., Voigtmann, R., Bokemeyer, C., Lutz, M., Kleeberg, U., Ridwelski, K., Souchon, R., El-Serafi, M., Weiss, U., Burkhard, O., Rückle, H., Lichinitser, M., Langenbuch, T., Scheithauer, W., Baron, B., Couvreur, ML., Schmoll, HJ. (2003 b) Randomized Phase III Study of High-Dose Fluorouracil given as a weekly 24-Hour Infusion with or without Leucovorin versus Bolus Fluorouracil plus Leucovorin in advanced Colorectal Cancer: European Organisation of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J Clin Oncol*; **21**:3721-3728
27. Laufman, LR., Bukowski, RM., Collier, MA., Sullivan, BA., McKinnis, RA., Clendennin, NJ., Guaspari, A., Brenckman, WD., Jr: (1993) A randomized, double-blind trial of fluorouracil plus placebo versus fluorouracil plus oral leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*; **11**:1888-1893.
28. Ledermann, JA., Leonard, P., Seymour, M. (2001) Recommendation for caution with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for colorectal cancer *The New England Journal of Medicine*, **345**: 145-146.
29. Lenfers, B.H., Loeffler, T.M., Droege, C.M., Hausamen, T.U. (1999) Substantial activity of budesonide in patients with irinotecan (CPT-11) and 5-fluorouracil induced diarrhoea and failure of loperamide treatment. *Annals of Oncology*, **10**: 1251-1253.
30. Lokich, JJ., Ahlgren, JD., Gullo, JJ., Philips, JA., Fryer, JG. (1989) A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study *Journal of Clinical Oncology*, **7**:425-432.

31. Mabro M, Louvet C, Andre T, Carola A, Gilles-Amar V, Artru P, Krulik M, de Gramont A (2003) Bimonthly Leucovorin, Infusion 5-Fluorouracil, Hydroxyurea, and Irinotecan (FOLFIRI 2) for pretreated Metastatic Colorectal Cancer. *American Journal of Clinical Oncology*; **26**:254-258
32. Machover, D., Schwarzenberg, L., Goldschmidt, E., Tourani, JM., Michalski, B., Hayat, M., Dorval, T., Misset, JL., Delouche, C., Brochon, D., Fraioli, JP., Jasmin, C., Maral, R., Mathe, G. (1982) Treatment of rectocolic and gastric adenocarcinomas with 5-fluorouracil associated with high doses of folinic acid. Results of an experimental study. *La semaine des hôpitaux : organe fondé par l'Association d'enseignement médical des hôpitaux de Paris.*; **58**:1873-1875
33. Masi, G., Cupini, S., Marcucci, L., Cerri, E., Loupakis, F., Allegrini, G., Brunetti, IM., Pfanner, E., Viti, M., Goletti, O., Filipponi, F., Falcone, A. (2005) Treatment with 5-Fluorouracil/Foinic Acid, Oxaliplatin and Irinotecan Enables Surgical Resection of Metastases in Patients with initially unresectable in Metastatic Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology* ; **13**, 58-65
34. MacMillan, WE., Wolberg, WH., Welling, PG. (1978) Pharmacokinetics of fluorouracil in humans. *Cancer research.*; **38**:3479-3482.
35. Mayer, R. (2001) Oral versus intravenous fluoropyrimidines for advanced colorectal cancer: By either route, it's all the same. *Journal of Clinical Oncology* **19**: 4093-4096.
36. Meta-analysis Group In Cancer (1998) Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*; **16**:301-308

37. Moehler, M., Hoffmann, T., Zanke, C., Hohl, H., Burg, H., Ehscheid, P., Schwindt, P., Kurfess, K., Adami, B., Schroeder, M., Klein, O., Baldus, M., Galle, PR., Heike, M. (2003) Outpatient treatment with CPT-11 plus bolus folinic acid/5-fluorouracil as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. A prospective multicenter phase IV study. *Anti-Cancer Drugs*, **14**: 79-85.
38. Petrelli, N., Douglass, HO., Herrera, L., Russell, D., Stablein, DM., Bruckner, HW., Mayer, RJ., Schinella, R., Green, MD., Muggia, FM. (1989) The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Journal of Clinical Oncology*; **7**:1419-1426.
39. Poon, M.A., O'Connell M.J., Wieand, H.S., Krook, J.E., Gerstner, J.B., Tschetter, L.K., Levitt, R., Kardinal, C.G., Mailliard, J.A. (1991) Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: Confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **9**: 1967-1972.
40. Porschen, R., Berges, W.. Bösartige Dickdarmgeschwülste. (1992) In: Hornbostel, H., Kaufmann, K., Siegenthaler, W.. *Innere Medizin in Praxis und Klinik*, Thieme- Verlag, Stuttgart.4. Auflage, **S. 15**.199-15.205
41. Pozzo, C., Basso, M., Cassano, A., Quirino, M., Schinzari, G., Trigila, N., Vellone, M., Giuliani, F., Nuzzo, G., Barone, C. (2004) Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-Fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Annals of Oncology*; **15**: 933-939
42. Rothenberg, ML. (2001) Irinotecan (IRINOTECAN): recent developments and future directions--colorectal cancer and beyond. *Oncologist*, **6**: 66-80.

43. Rothenberg, M.L., Meropol, N.J., Poplin, E.A., Van Cutsem, E., Wadler, S. (2001) Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: Summary findings of an independent panel. *Journal of Clinical Oncology*, **19**: 3801-3807.
44. Saltz, L.B., Cox, J.V., Blanke, C., Rosen, L.S., Fehrenbacher, L., Moore, M.J., Maroun, J.A., Ackland, S.P., Locker, P.K., Pirodda, N., Elfring, G.L., Miller, L.L. (2000), Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine* **343**: 905-914.
45. Sargent, D.J., Niedzwiecki, D., O'Connell, M.J., Schilsky, R.L. (2001) Recommendation for caution with irinotecan, fluorouracil and leucovorin for colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, **345**: 144-146.
46. Scheithauer, W., McKendrick, J., Begbie, S., Borner, M., Burns, W.I., Burris, H.A., Cassidy, J., Jodrell, D., Koralewski, P., Levine, E.L., Marschner, N., Maroun, J., Garcia-Alfonso, P., Tujakowski, J., Van Hazel, G., Wong, A., Zaluski, J., Twelves, C. (2003): Oral Capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Annals of Oncology*; **14**: 1735-43
47. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. (1993) Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ*, **306**: 752-755.
48. Schmoll, H.J., Buchele, T., Grothey, A., Dempke, W. (1999) Where do we stand with 5-fluorouracil? *Seminars in oncology*.; **26**:589-605

49. Schmoll, HJ., Köhne, CH., Lorenz, M., Schoffski, P., Voigtmann, R., Bokemeyer, C., Lutz, MP., Kleeberg, U., Ridwelski, K., Souchon, R., El-Safari, M., Weiss, U., Couvreur, ML., Baron, B., Wils, JA. (2000): Weekly 24h infusion of high-dose (HD) 5-fluorouracil (5FU24h) with or without folinic acid (FA) vs. bolus 5-FU/Fa (NCCTG/Mayo) in advanced colorectal cancer (CRC): a randomized phase III study of the EORTC GITCCG and the Proceeds of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); 19:241
50. Shackney, (1985), SE Cell kinetics and cancer chemotherapy. MacMillan, New York
51. Shah, A., MacDonald, W., Goldie, J., Gudauskas, G., Brisebois, B. (1985) 5-FU infusion in advanced colorectal cancer: a comparison of three dose schedules. Cancer Treatment Report; **69**:739-742.
52. Shankar, A., Leonard, P., Renaut, A.J., Lederman, J., Lees, W.R., Gillams, A.R., Harrison, E., Taylor, I. Neo-adjuvant therapy improves resectability rates for colorectal liver metastases. Annals of the Royal College of Surgeons of England (2001), **83**: 85-88.
53. Skibber, J.M., Minsky, B.D., Hoff, P.M.. Cancers of the gastrointestinal tract. pp. 1256-1261 (2001) In : De Vita, V.T. Jr., Hellman, S., Rosenberg, S. A. . Cancer. Principles & practice of oncology. 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
54. Sloan, J.A., Goldberg, R.M., Sargent, D.J. (2002) Women experience greater toxicity with fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology 15: 1439-1441.

55. Sprangers, M.A.G., Cull, A., Bjordal, K., Groenvold, M., Aaronson, N.K. (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer approach to quality of life assessment: Guidelines for developing questionnaire modules. *Quality of Life Research* 2: 287-295.
56. Teufel, A., Steinmann, S., Siebler, J., Zanke, C., Hohl, H., Adami, B., Schroeder, M., Klein, O., Höhler, T., Galle, P.R., Heike, M., Moehler, M. (2004) Irinotecan plus folinic acid/continuous 5-fluorouracil as simplified bimonthly FOLFIRI regimen for first-line therapy of metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*,; **4**: 38
57. Tournigand, C., Andre, T., Achille, E., Lledo, G., Flesh, M., Mery-Mignard, D., Quinaux, E., Couteau, C., Buyse, M., Ganem, G., Landi, B., Colin, P., Louvet, C., de Gramont (2004) A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study *Journal of Clinical Oncology*, **22**: 229-237.
58. Towler, B., Irwing, L., Glasziou, P., Kewenter, J., Weller, D., Silagy, C. (1998) A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *British Medical Journal* **317**: 559 - 565.
59. Twelves, .C., (2002) Xeloda Colorectal Cancer Group: Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer. Pooled data from two large, phase III trials *European Journal of Cancer*; **38**, Suppl 2:15-20
60. Twelves, C., Wong, A., Nowacki, MP. (2005) Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*; **352**:2746-8

61. Van Cutsem E, Douillard JY, Kohne CH (2001): Toxicity of irinotecan in patients with colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, **345**: 1351-1352.
62. Van Cutsem, E., Hoff, PM., Harper, P., Bukowski, RM., Cunningham, D., Dufour, P., Graeven, U., Lokich, J., Madajewicz, S., Maroun, JA., Marshall, JL., Mitchell, EP, Perez-Manga, G., Rougier, P., Schmiegel, W., Schoelmerich, J., Sobrero, A., Schilsky, RL. (2004) Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer*; **90**:1190-7
63. Van Cutsem, E., Verslype, C. (2002) Integration of new cytotoxic agents in the management of advanced colorectal cancer: Where are we now and where do we go? *Proceeds of the American Society of Clinical Oncology (ASCO)*: 240-247.
64. Weh, HJ., Wilke, HJ., Dierlamm, J., Klaassen, U., Siegmund, R., Illiger, HJ., Schalhorn, A., Kreuser, ED., Hilgenfeld, U., Steinke, B. (1994) Weekly therapy with folinic acid (FA) and high-dose 5-fluorouracil (5-FU) 24-hour infusion in pretreated patients with metastatic colorectal carcinoma. A multicenter study by the Association of Medical Oncology of the German Cancer Society (AIO). *Annals of Oncology*; **5**:233-237.

Anhang

Veröffentlichungen:

Moehler M, Gutzler F, Steinmann S, Boehme M, Raeth U, Stremmel W, Galle PR, Rudi J. Comparison of a 48-hour infusion of 5-fluorouracil without folinic acid with 24-hour folinic acid/5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal cancer refractory to bolus folinic acid/5-fluorouracil. A prospective cohort study. *Chemotherapy*. 2003 May;

Irinotecan plus folinic acid/continuous 5-fluorouracil as simplified bimonthly FOLFIRI regimen for first-line therapy of metastatic colorectal cancer

Andreas Teufel, Silke Steinmann, Markus Moehler et al. Irinotecan plus folinic acid/continuous 5-fluorouracil as simplified bimonthly FOLFIRI regimen for first-line therapy of metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2004

