

## Individualisierte Therapie als Prinzip

Bei kaum einer Krebserkrankung sind in den letzten Jahren so viele Fortschritte – neue und differenzierte Therapiemöglichkeiten – zu verzeichnen wie bei Darmkrebs. Den Patienten mit fortgeschrittenem Kolorektalkarzinom kann heute eine individualisierte Behandlung angeboten werden, welche zahlreiche Ausgangsfaktoren berücksichtigt und unterschiedliche Therapieziele verfolgt.

Wie Prof. Richard Herrmann, Chefarzt Onkologie am Universitätsspital Basel, erklärte, basieren die heutigen Therapieentscheidungen beim metastasierten Kolorektalkarzinom (mCRC) (Krankheitsstadium IV) auf einer Vielzahl von Patientenfaktoren und festgelegten Therapiezielen. Daraus resultieren verschiedene Fragestellungen zur Behandlungsstrategie. Zu den Patientenfaktoren gehören:

- ▲ Tumorcharakteristika
- ▲ Anzahl und Lokalisation des Tumors/der Metastasen
- ▲ Allgemeinzustand
- ▲ Alter
- ▲ genetische Faktoren
- ▲ Progressionsdruck
- ▲ Symptomatik
- ▲ Komorbidität
- ▲ Patientenwunsch.

Auf dieser Basis wird das Therapieziel bestimmt: Soll ein möglichst hohes Ansprechen, eine Resektion, eine Zustandsstabilisierung oder vor allem eine Verbesserung der Lebensqualität angestrebt werden? Die resultierenden Fragen betreffen die Strategie: Ist eine intensive Therapie, moderate Chemotherapie mit drei, zwei oder eventuell nur einer Substanz, sequenzielle Behandlung, Therapie bis zur Progression oder mit Therapiepausen sinnvoll?

Mit heutigen Erst- bis Drittlinienbehandlungen, Chemotherapiestrategien, auch in Kombination mit den monoklonalen Antikörpern Bevacizumab oder Cetuximab, sind mediane Gesamtüberlebenszeiten von mehr als zwei Jahren zu erreichen. (Bei best supportive care liegt diese bei 8 bis 9 Monaten). Neben den Standardtherapien FOLFIRI (= 5-Fluorouracil/Leukovorin mit Irinotecan) und FOLFOX (5-FU/LV mit Oxaliplatin) existieren heute weitere Zytostatikakombinationen,

welche durch Zugabe von Bevacizumab oder auch Cetuximab noch höhere Wirksamkeitsraten erreichen. Neben Ansprechen- und Überlebensraten sind im individuellen Fall Toxizitäts- und Nebenwirkungsprofil für das Kriterium Lebensqualität von besonderem Interesse. Aktuelle Kombinationen sind in der Tabelle dargestellt.

Drei klassische Situationen für heutige Strategien nach neuester Studienlage in der Therapie des mCRC sind beispielhaft ausgewählt:

### Neoadjuvante und potenziell kurative Therapie (ausschliesslich Lebermetastasen)

**Beispiel Fall 1:** Bei der 53-jährigen Judith P. werden im CT-Befund ein etwa 5 cm grosser Tumor im Sigmoid sowie drei Lebermetastasen von 2 bis 4 cm Durchmesser erfasst. Da die Metastasen auf die Leber beschränkt sind, das verbleibende Parenchym zirka 45% beträgt und die Frau in gutem Allgemeinzustand ist (Performance-Status 0), hat die Patientin Chancen auf Heilung durch Operation (einschliesslich Metastasen Chirurgie).

Für die Therapie in kurativer Absicht (Ziel der langen Tumorkontrolle und deutlicher Lebensverlängerung) wird entweder eine neoadjuvante Chemotherapie, gefolgt von der Operation, oder die sofortige Operation mit Metastasen Chirurgie, gefolgt von adjuvanter Therapie, gewählt. Unter Berücksichtigung von Kontraindikationen, Toxizitätsgrad, längerfristiger Planung und Wunsch der Patientin nach eingehender Besprechung kommt entweder die Dreierkombination FOLFIRI (1) oder die Gabe von FOLFIRI plus Cetuximab (2) infrage.

Die neoadjuvante Dreierkombination zeigte in der kürzlich publizierten Studie

von Falcone (1) ein signifikant höheres medianes Ansprechen als unter der Zweierkombination FOLFIRI. FOLFOXIRI erscheint sinnvoll, wenn Aussicht auf eine potenzielle Resektabilität (bzw. hohe Ansprechrate) besteht. Die FOLFIRI-plus-Cetuximab-Therapie brachte in der auf dem ASCO und ECCO 2007 präsentierten CRYSTAL-Studie (2) eine sehr hohe Ansprechrate von knapp 47% (versus 38,7% unter FOLFIRI allein) (vgl. Details zu beiden Dreierkombinationen im Kasten).

### Intensive Therapie (bei aggressivem Tumorwachstum und ausgedehnten Metastasen)

**Beispiel Fall 2:** Der 61-jährige Manfred G. wurde 2004 im Darmkrebsstadium III (T3N2M0) operiert und erhielt anschliessend adjuvant acht Zyklen FOLFOX. Bei der aktuellen Nachkontrolle zeigten sich im CT Metastasen in Leber und Lunge. Zudem deuten stark erhöhte Tumormar-

Tabelle:

#### Aktuelle Behandlungskombinationen bei mCRC

##### A. Häufige Chemotherapiekombinationen

##### Irinotecan (Campto®) mit

- ▲ 5-FU/LV = FOLFIRI
- ▲ Capecitabine = XELIRI
- ▲ 5-FU/LV = IFL
- ▲ Monotherapie
- ▲ Weitere Schemata

##### Oxaliplatin (Eloxatin®) mit

- ▲ 5-FU/LV = FOLFOX
- ▲ Capecitabine = XELOX
- ▲ 5-FU/LV und Irinotecan = FOLFOXIRI

##### Capecitabine (Xeloda®)

- ▲ als Kombinationspartner (s.o.) oder (seltener) Monotherapie
- 5-FU/LV**
- ▲ als Kombinationspartner (s.o.) oder (seltener) Monotherapie

##### B. Strategien mit monoklonalen Antikörpern

##### Cetuximab (Erbix®)

- ▲ in Kombination mit Chemotherapie (zugelassen mit Irinotecan in der Zweitlinie)
- ▲ in der Monotherapie, falls Irinotecan kontraindiziert ist

##### Bevacizumab (Avastin®)

- ▲ in Kombination mit Chemotherapie (Kombination mit Oxaliplatin keine konsistente Studienlage)
- ▲ zugelassen mit Irinotecan und/oder 5-FU in der Erstlinie

Kasten:

**Firstline bei metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC)**

**Zwei neue Studien in der Übersicht:**

**1. FOLFIRI versus FOLFOXIRI**

(1) *Falcone, A. et al. (2007)*

Die italienische GONO-Studiengruppe verglich in einer randomisierten Phase-III-Studie beide Kombinationstherapien. Behandelt wurden 244 Patienten mit nicht resektablem mCRC, welche vorhergehend keine Therapie der fortgeschrittenen Krankheit erhalten hatten. Primärer Endpunkt war die Ansprechrates (RR).

**Resultate:**

- ▲ Ansprechrates (bestätigt durch ein externes Panel): 34% vs. 60% (p < 0,0001)
- ▲ Komplette Remission: 6% vs. 8%
- ▲ Partielle Response: 35% vs. 58% (RR: 41% vs. 66%)
- ▲ R0-sekundäre Resektion der Metastasen: 6% vs. 15% (p = 0,033) bei allen Patienten; 12% vs. 36% (p = 0,017) bei Patienten mit ausschliesslichen Lebermetastasen
- ▲ Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) waren im FOLFOXIRI-Arm signifikant verbessert:
  - Medianes PFS: 6,9 Monate vs. 9,8 Monate (Hazard Ratio/HR: 0,63; p = 0, 0006)
  - Medianes OS: 16,7 vs. 22,6 (HR: 0,70; p = 0,032)
  - Nebenwirkungen: Anstieg der Grad-2-/3- peripheren Neurotoxizität unter der Dreierkombination (0% vs. 19%; p < 0,001) und Grad-3-/4-Neutropenie (28% vs. 50%, p < 0,001). Inzidenz der febrilen Neutropenie (3% vs. 5%) und Grad-3-/4-Diarrhö (12% vs. 20%) nicht signifikant unterschiedlich.

FOLFOXIRI verbesserte RR, PFS und OS und ging mit erhöhter, aber beherrschbarer Toxizität einher bei Patienten mit mCRC mit günstigen Prognosefaktoren.

**2. CRYSTAL-Studie: FOLFIRI plus Cetuximab vs. FOLFIRI**

(2) *Van Cutsem, E. et al. (ASCO, ECCO 2007)*

Die bisher grösste Studie mit Cetuximab (Erbix®) bei mCRC verglich beide Therapieschemata bei 1217 Patienten mit inoperablem EGFR-exprimierendem mCRC. Cetuximab hatte sich in Kombination mit Irinotecan (Camp®) bei vorbehandelten mCRC-Patienten als effektiv erwiesen (Secondline-Behandlung, Hurwitz et al., 2004).

Verglichen wurden Wirksam- und Verträglichkeit der Firstline-Behandlung FOLFIRI plus Cetuximab (Gruppe A) mit der Standardtherapie FOLFIRI. Primärer Endpunkt war das PFS, sekundäre Endpunkte OS, RR, Krankheitskontrollrate und Sicherheit (laufende Studie).

**Bisherige Resultate:**

- ▲ PFS: in Gruppe A statistisch signifikant erhöht; bei 12 Monaten: 34% vs. 23% (alle Patienten) (HR: 0,85, p < 0,05)
- ▲ PFS in Gruppe A korrelierte mit dem Grad des Akne-artigen Rashs
- ▲ RR bei Patienten mit ausschliesslich Lebermetastasen: 46,9% vs. 38,7% (p < 0,005)
- ▲ Signifikant mehr Patienten in Gruppe A erhielten nach der Systemtherapie eine komplette R0-Resektion der Metastasen (alle Patienten: 4,3% vs. 1,5%; p = 0,0034; Patienten mit ausschliesslich Lebermetastasen: 4,5% vs. 9,8%)
- ▲ Nebenwirkungen: Neutropenie: 26,7% vs. 23,3%; Diarrhö: 15,2% vs. 10,5%, Hautreaktionen: 18,7% vs. 0,2%

FOLFIRI plus Cetuximab verlängerte signifikant das PFS und erhöhte signifikant Ansprech- und Resektionsraten. Das Nebenwirkungsprofil lag wie erwartet, allein Hautreaktionen als häufigste Grad-3-/4-Nebenwirkung waren signifikant erhöht.

gen deuten auf langsames Tumorwachstum und kaum Tumorsymptome hin (Performance-Status 1).

Die palliative Therapie bei diesem betagten Patienten zielt darauf ab, das Tumorwachstum möglichst lange «in Schach zu halten». Die Therapie ist wegen des Alters moderat nach bewährten Prinzipien. Firstline ist FOLFIRI, XELIRI oder Capecitabine (Monotherapie) angezeigt. Nach Besprechung mit dem Patienten kann secondline die Behandlung mit Irinotecan plus Cetuximab oder auch FOLFOX erwogen werden.

**Irinotecan als Baustein**

Wie Herrmann betonte, sind Nutzen und Belastung der angewandten Therapie alle paar Wochen neu abzuwägen und zusammen mit dem Patienten eine neue Therapie zu wählen (als Einzelentscheid). Für Irinotecan als Baustein besteht Evidenz für eine Vielzahl von Kombinationsalternativen. Dabei ist die Studienlage konsistent bezüglich Wirksam- und Verträglichkeit, und zwar sowohl mit als auch ohne Antikörper-Gabe. Es handelt sich um das einzige moderne Chemotherapeutikum, das kombiniert mit Antikörpern bei mCRC zugelassen ist. Laut Herrmann kann Irinotecan über lange Zeit gegeben werden. Es sind keine kumulativen Nebenwirkungen zu erwarten. ▲

Bärbel Hirrlé

**Quellen:**

- Satellitensymposium «Individualisierte Therapie bei mCRC». Pfizer Oncology anlässlich der Jahrestagung der DGHO, ÖGHO, SGH und SGMH sowie
- 3-Länder-Pressegespräch «Auf dem Weg zu neuen Therapiekonzepten», Basel. 5. Oktober 2007.

**Referenzen:**

1. Falcone, A. et al.: Phase II trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1670–1676.
2. Van Cutsem, E. et al.: CRYSTAL, a randomized phase II trial of cetuximab plus FOLFIRI vs. FOLFIRI in firstline metastatic colorectal cancer (mCRC). *ECCO 14, Barcelona, 23–27.9.2007; Abstract O(3001) sowie PPT-Übersicht.*
3. Fuchs et al.: Update Results of BICC-C. *ASCO 2007 Abstract 4027.*
4. Schmiegel, et al. *ASCO 2007; ABSTRACT 4034.*

ker auf ein schnelles Tumorwachstum und drohenden Organschaden (Performance-Status 1).

Die palliative Therapie zielt auf ein möglichst gutes Ansprechen und eine Lebensverlängerung. Firstline wird entweder FOLFIRI oder XELIRI plus Bevacizumab (3, 4) vorgeschlagen.

Nach Progression der Krankheit erfolgt secondline Irinotecan plus Cetuximab, mit welchen eine zirka 20%-ige Chance auf weitere Tumorrückbildung besteht.

Thirdline ist entweder FOLFOX oder auch XELOX indiziert.

**Moderate Therapie (betagter Patient)**

**Beispiel Fall 3:** Der 82-jährige Karl L. stellt sich wegen diffuser Symptomatik und Unregelmässigkeiten im Stuhlgang vor. Der CT-Befund ergibt einen Tumor von 5 cm Durchmesser im transversalen Kolon und multiple Metastasen in Leber und Bauchraum. Weitere Untersuchun-